

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 209

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CARON

Né le 23 septembre 1913, à Breteuil (Oise)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DE LA

SCLÉROSE TUBÉREUSE

En particulier de la Phacomatose rétinienne,
des Tumeurs fibreuses péri-unguéales,
des Calcifications intra-crâniennes,
des Formes hérédito-familiales et évolutives.

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CARON

Né le 23 septembre 1913, à Breteuil (Oise)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE
DE LA

SCLÉROSE TUBÉREUSE

En particulier de la Phacomatose rétinienne,
des Tumeurs fibreuses péri-unguéales,
des Calcifications intra-crâniennes,
des Formes hérédo-familiales et évolutives.

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{le}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSUS.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HASARD.
	HOVFLACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÈNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PETIT-DUTHILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Sergent au 48^e Bataillon de chasseurs à pied
Mort pour la France, le 29 août 1914

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

AU DOCTEUR PAUL PLESSIER

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien en chef de l'Hôpital Saint-Vincent, Ismaïlia

*Qui m'a dirigé dans toutes mes études
médicales et m'a aidé de ses conseils éclairés.
En témoignage de ma fidèle amitié.*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système nerveux
Médecin de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND GARCIN

Médecin des Hôpitaux

*En reconnaissance de l'intérêt qu'il a bien
voulu me porter pendant l'année que j'ai
passée dans son Service.*

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a constamment guidé de ses conseils.*

Témoignage de respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIKER

MONSIEUR LE PROFESSEUR SORREL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND GARCIN

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUGET

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE

Introduction.

A l'occasion de l'étude avec notre Maître, M. Raymond GARCIN, d'un cas de sclérose tubéreuse où se trouvent réunis avec une rare richesse chez la même malade, la plupart des signes jusqu'ici décrits dans cette affection (1), il nous a paru intéressant de grouper, en une synthèse, les documents cliniques principaux relatifs à ce type particulier, type majeur, de dysplasie neuro-ectodermique congénitale, le premier d'ailleurs en date puisque c'est à BOURNEVILLE que nous devons, dès 1880, d'avoir noté les éléments fondamentaux du syndrome qui devait porter son nom.

Le cas que nous avons étudié récemment mettait en relief les principales manifestations de la maladie de BOURNEVILLE ; aussi exposerons-nous les différents symptômes de l'affection, en insistant plus particulièrement sur la phacomatose rétinienne, les tumeurs unguéales, les calcifications intra-crâniennes et les formes hérédo-familiales, caractères récemment mis en valeur et que nous retrouvons dans l'observation que nous allons tout d'abord rappeler.

1. Cette observation, en collaboration avec notre Maître M. Raymond GARCIN, M. G. RENARD et Mlle HUGUET, a été publiée dans la *Revue Neurologique*, t. 71, n° 1, janvier 1939, p. 62-68.

OBSERVATION

de MM. Raymond Garcin, G. Renard,
Mlle Huguet et P. Caron.

*Sur un cas héréditaire de sclérose tubéreuse de Bourneville.
Adénomes sébacés, crises convulsives, phacomatose réti-
nienne, calcifications intra-crâniennes, et tumeurs péri-
unguéales de Koenen.*

Mlle V..., âgée de 30 ans, exerçant la profession de mécanographe-comptable, vient consulter pour des *crises comitiales* typiques (avec chute brutale et morsure de la langue) dont la première remonte à l'âge de 7 ans. Depuis, ces crises se répètent de façon assez capricieuse. Elles ont diminué momentanément de fréquence lors de la formation qui s'est faite à l'âge de 13 ans, pour reprendre par la suite au moment des périodes cataméniales. En 1936, les crises reprirent une fréquence inaccoutumée, survenant au rythme d'une par jour, alors que jusque-là, elles étaient environ d'une par mois. En 1937, les crises sont moins nombreuses. En août 1938, retour des crises à un rythme plus accéléré ce qui l'amène à consulter.

Nous sommes frappés à première vue par l'existence d'*adénomes sébacés de la face* répartis dans deux zones triangulaires entourant la pyramide nasale, mais siégeant également sur les téguments du nez. Dans ces territoires les adénomes se présentent comme des éléments arrondis juxtaposés, saillants, de la taille d'un grain de blé, durs au toucher, du type adénome de coloration rosée et luisante de

PRINGLE. Une étude attentive des téguments et des muqueuses nous montre en outre :

1° A la face, sur le front, à gauche :

un élément arrondi du volume d'un petit pois dont la coloration est celle de la peau normale avoisinante ;
un élément arrondi du volume d'une lentille, de couleur blanchâtre et d'une dureté assez grande près de l'extrémité interne du sourcil droit.

Au niveau du cuir chevelu, un élément aplati assez dur du type adénomateux ;

Notons dans la chevelure deux mèches blanches peu importantes, congénitales.

2° Sur le dos, de la taille aux épaules il existe une douzaine d'éléments saillants de forme variée, de coloration blanchâtre ou jaunâtre, disséminés sans topographie précise, de contour irrégulier et de forme habituellement allongée, d'aspect cicatriciel, légèrement surélevés, de surface mamelonnée, avec épiderme en peau d'orange. Certains de ces éléments présentent par contre un épiderme facilement plissable. Tous ces éléments sont durs à la palpation bien que leur infiltration soit inégale. Très remarquable est l'abondance des *nævi pigmentaires*, des *taches rubis*, des petits angiomes, et même de *petits molluscum*.

3° Sur la face antérieure du thorax, il n'y a que deux éléments infiltrés semblables à ceux du dos : un lenticulaire blanchâtre, un peu plus grand, de coloration rosée.

4° Au niveau des muqueuses, il existe à la bouche, à la face interne de la lèvre inférieure, à la face interne des joues, de nombreux petits éléments saillants en tête d'épingle, de coloration rosée, durs au palper. On en note quelques-uns au niveau des gencives.

Au niveau de la vulve on retrouve, sur la face interne des petites lèvres, un semis très dense d'éléments saillants du même type, de coloration plus jaunâtre cependant.

5° Au niveau des doigts, il existe sur tous les doigts un onyxis des bords latéraux de l'ongle qui est cannelé et irrégulier. Sur le bord latéral des deux pouces et du médius

gauche, il existe de *petites saillies cornées* de 2 à 3 mm. de hauteur, rosées, ou de coloration normale, indolores. Notons en outre le décollement de l'ongle sur la moitié de la hauteur au niveau des pouces.

Aux orteils, on note, au niveau du *limbe périunguéal*, des éléments plus volumineux, de forme lenticulaire, aplatis à leur surface, moins pédiculés et d'aspect charnu, sauf au niveau du gros orteil où il existe une véritable aiguille cornée sur le bord latéral externe de l'ongle.

Age d'apparition de ces éléments. — Toutes les lésions cutanées sont apparues dès la naissance, sauf les tumeurs périunguéales qui seraient apparues depuis une dizaine d'années, vers l'âge de 20 ans.

L'examen neurologique montre une force musculaire normale, des réflexes normaux, peut-être un peu plus vifs à droite qu'à gauche (tant au membre inférieur que supérieur). Il existe un pendulisme des réflexes rotuliens des plus typiques. Le reste de l'examen neurologique est négatif si l'on excepte une difficulté de la convergence des globes oculaires.

Au point de vue psychique, aucune anomalie à signaler, la malade exerce dans un grand établissement bancaire les fonctions de comptable à l'entière satisfaction de ses chefs. A noter seulement une certaine instabilité d'humeur avec rétivité lorsqu'il s'est agi de la décider à venir devant la Société.

Examen oculaire (D^r G. RENARD) : L'examen du fond d'œil, lors du premier examen en date du 27 septembre 1938, nous permet les constatations suivantes :

L'œil droit était normal, acuité visuelle 10/10.

A gauche, il existait une petite *formation kystique située au bord du disque papillaire du côté temporal*. Cette formation saillante de deux dioptries environ, soit 2/3 de mm. et d'un diamètre un peu inférieur à celui de la papille recouvrait légèrement celle-ci. Sa coloration est *blanc légèrement ardoisé*.

Huit jours plus tard, à un nouvel examen, on pouvait constater que si la formation kystique ne s'était pas modi-

fiée, une nouvelle lésion était visible. Il s'agissait d'une tache blanc-jaunâtre, d'un diamètre papillaire, peu saillante, située au-dessus de la macula de l'œil gauche près des vaisseaux temporaux supérieurs. Une artériole pénètre et disparaît dans cette tache, une veinule semble englobée dans son bord et il existe une toute petite hémorragie au point où la veine sort de la tache. Par suite, on peut conclure qu'il s'agit bien d'une formation rétinienne recouvrant les vaisseaux réiniens.

Plusieurs examens pratiqués depuis n'ont pas montré de modifications de ce tableau.

Cependant, ces jours derniers, en un *autre point de la rétine* de ce même œil gauche, une *petite zone semble se décolorer*, si bien que nous nous demandons si une nouvelle lésion ne va pas se manifester.

En somme, au point de vue rétinien, cette malade présente les divers aspects de kystes et de taches blanchâtres décrits par VAN DER HOEVE en 1921 et sur lesquels il est revenu en 1933.

L'examen oto-labyrinthique pratiqué par notre collègue, le Dr Robert BOURGEOIS, se montre normal. A noter la présence d'adénomes sébacés dans le conduit externe de l'oreille.

Les radiographies du crâne montrent de profil, surtout sur le profil gauche, plusieurs *taches calcifiées* très nettes, de situation profonde, *para-ventriculaires*, autant que leur topographie permet de l'affirmer.

L'examen clinique des divers *viscères* ne permet de déceler *aucune malformation*. Cœur et poumons normaux. Tension normale un peu forte : 17-8. Les reins ne sont pas palpables, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. L'urée sanguine est de 0 gr. 32. La glycémie de 0 gr. 99 pour mille, le cholestérol de 2 gr. 14 pour mille. Les réactions de Bordet-Wassermann, de Hecht, de Kahn sont tout à fait négatives dans le sérum sanguin.

La ponction lombaire n'a pas été pratiquée.

Antécédents : L'étude des antécédents, précisée par la mère de la malade (dont l'examen est tout à fait normal

par ailleurs) nous apprend que la malade, venue au monde normalement, n'a fait dans son enfance que les oreillons et la rougeole, une crise d'appendicite banale en 1913 (non opérée) et un anthrax sans complication en 1933.

Notre malade est *fille unique*. Sa mère, dix-huit mois avant sa naissance, a fait une fausse couche de 3 mois, à la suite d'une chute dans un escalier.

Le père de la malade avait, dès sa naissance également, des *adénomes sébacés* de la face et chez lui étaient apparus, avec la même topographie, aux dires de sa femme, *les mêmes lésions cutanées*, *les mêmes productions périunguéales* des doigts et des orteils, mais il n'avait pas de crises comitiales. A l'âge de 28 ans, apparurent chez lui des *crises de céphalée atroces*, avec *vomissements*, puis un strabisme convergent, enfin une *cécité complète* apparut une année et demie après. On parla à ce moment d'œdème cérébral et de méningite (sans fièvre). Trois ponctions lombaires de décompression, qui soulageaient les céphalées, furent faites avant sa mort. Le père de notre malade, mécanicien de la marine marchande, était le troisième d'une famille de 7 enfants bien portants, dont le père, capitaine au long cours, échoua avec son navire en Nouvelle-Calédonie où il resta et fonda un foyer après avoir épousé une dame blanche d'origine australienne et de souche écossaise. Autant qu'on peut le préciser, de ces 7 enfants, le père de notre malade fut le seul à présenter des adénomes sébacés congénitaux.

Historique.

La première description de la sclérose tubéreuse remonte à 1880. C'est dans un article intitulé « Contribution à l'étude de l'idiotie » que BOURNEVILLE, pour la première fois, décrit des lésions cérébrales et rénales constatées à l'autopsie d'un idiot qui avait présenté, pendant sa vie, des crises d'épilepsie.

BOURNEVILLE, à l'occasion de cette observation, disait avoir affaire, non pas au mal comitial vulgaire, mais à une forme particulière de l'épilepsie hémiplegique, aboutissant néanmoins à un état de mal comparable à celui de l'épilepsie commune. Cette première observation fut suivie bientôt d'autres communications faites avec BRISSAUD et BONNAIRE. Elles portaient également sur de jeunes malades épileptiques qui, avec de gros troubles psychiques, présentaient à l'autopsie, des tumeurs viscérales, en particulier, rénales et cardiaques.

Quant à la cause de l'affection, ces auteurs reconnaissaient que « la méningite, facteur pathogénique à peu près constant de la plupart des affections analogues chez les idiots et épileptiques, ne pouvait être ici mise en cause ». Il s'agissait plutôt d'un processus inflammatoire chronique très lent, dont le point de départ résidait dans la névroglie, mais dont la localisation, dans les parties superficielles du cerveau, échappait.

Quelques années plus tard, THIBAL publiait sa thèse, inspirée par BOURNEVILLE, et rapportait ces quelques observations.

Les auteurs allemands, de leur côté, observaient quelques

cas de sclérose tubéreuse. HARTDEGEN décrivait en 1880, un cas de sclérose tubéreuse chez un nouveau-né. Puis, viennent les cas de BRUCKNER en 1882, FÜRSTNER en 1884, et BAUMANN. Ce dernier aboutissait à cette conclusion qu'il s'agissait, non d'une affection inflammatoire chronique, comme le croyait BOURNEVILLE, mais d'un « processus tumoral ».

A cette période, le diagnostic de sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales, lésion anatomique, ne pouvait être fait que sur la table d'autopsie. Les tumeurs viscérales et les malformations étaient décrites, sans aucune explication d'ailleurs, aucun rapport n'étant établi entre ces différents troubles.

Pendant cette période qui s'étend de 1880 à 1890, les dermatologistes décrivaient, indépendamment de ces faits neurologiques, des lésions cutanées de différents types. En 1885, BALZER et MÉNÉTRIER publiaient un cas d'adénome sébacé symétrique de la face, suivi, l'année suivante, d'une deuxième publication par BALZER et GRANDHOMME. En 1890, PRINGLE décrivit, de son côté, une affection de même topographie que celle de BALZER-MÉNÉTRIER et rapporta les observations de BROCK, HALLOPEAU, MERKLEN et VIDAL. De ces diverses observations, il ressort que ces lésions surviennent chez des sujets très jeunes, parfois même à la naissance, associées à d'autres lésions nævoïdes telles que verrues, *molluscum pendulum*, troubles de la pigmentation.

La deuxième période — 1890 à 1910 — marquera une étape dans la synthèse des différents facteurs qui constitueront la sclérose tubéreuse. Les neurologistes soulignent davantage l'association de l'épilepsie, des troubles psychiques et des manifestations viscérales. En 1898, SAILER publie un cas de sclérose tubéreuse avec de nombreuses tumeurs des deux reins. CESARIS DEMEL décrit la coexistence d'une sclérose tubéreuse avec des tumeurs cardiaques. Puis, plusieurs auteurs, parmi lesquels UGOLOTTI, HORNOWSKI et RUDZKI décrivent des manifestations pluri-viscérales coexistant avec des lésions typiques de sclérose tubéreuse du cerveau.

Les dermatologistes, de leur côté, signalent quelques

faits importants. PRINGLE avait déjà signalé en 1890, que l'adénome sébacé de la face survenait souvent chez des sujets présentant un retard intellectuel plus ou moins marqué. TAYLOR et BARENDT rapportent trois cas d'adénomes sébacés dans une même famille. En 1895, HALLOPEAU et LEREDDE publient l'observation d'un malade qui présentait des troubles cutanés divers et en particulier, un adénome sébacé de la face associé à des désordres épileptiques. FEULARD et BESNIER, à la même époque, rapportent chacun un cas d'association d'épilepsie, adénomes sébacés et idiotie.

BIDEL dans sa thèse sur « les adénomes sébacés de la face » souligne l'association de ces divers facteurs : adénomes sébacés et idiotie, adénomes sébacés et épilepsie, adénomes sébacés chez plusieurs membres d'une même famille. Puis viennent les cas italiens de SCARPATETTI, GAVAZZENI et UGOLOTTI ; anglais de DOBSON, SACHS SAILER ; scandinaves de JACOBUS ; russes avec MANOUILOFF et ABRICOS-SOF.

Deux auteurs, en particulier, VOGT et PELLIZI, étudièrent la sclérose tubéreuse à un double point de vue : clinique et anatomique. Sur le terrain clinique, VOGT montra la valeur sémiologique de l'adénome sébacé dans la sclérose tubéreuse, et admit, par surcroît, la possibilité de faire *in vivo*, en pareil cas, le diagnostic de tumeur rénale, lorsqu'il y a en particulier de l'albuminurie.

Parallèlement, les études histo-pathogéniques étaient de plus en plus poussées et éclairaient d'un jour nouveau, la genèse de cette affection. En 1900, PELLIZI eut le mérite de montrer que ce qui domine, c'est un trouble profond de la « cyto et de la myélo-architectonie du cerveau ». Il substitua au terme de sclérose celui « d'istio-atypie corticale disséminée ». Les tumeurs rénales sont considérées comme des hypernéphromes (d'origine surrénale). GAVAZZENI en 1902 confirme les découvertes de PELLIZI et remarque l'absence de phénomènes inflammatoires, la présence de nombreuses malformations. Pour PELLIZI et GAVAZZENI, la sclérose tubéreuse serait due « à un trouble de développement ».

En 1908, VOGT fait des lésions anatomiques une « dysgé-

nésie » avec processus tumoral. Il signale également la présence de grandes cellules atypiques et une prolifération énorme de la névroglie sans le moindre signe d'inflammation. Les cellules atypiques offrent des caractères voisins de ceux que présentent les cellules tumorales. Du reste l'association à la sclérose tubéreuse, de tumeurs viscérales permet de conclure non seulement à un trouble de développement, mais en plus à un processus néoplasique, les tumeurs viscérales étant considérées comme « de véritables embryomes ».

Pendant la période de 1910 à 1920, l'histo-pathogénie de la maladie de Bourneville est l'objet d'études de BABONNEIX en France, de BIELSCHOWSKY et GALLUS en Allemagne.

Pour BABONNEIX, il s'agit « d'un trouble général de développement portant à la fois sur le système nerveux, viscères et peau et aboutissant à la production d'inclusions embryonnaires. Les lésions restent à mi-chemin entre les malformations simples et le cancer, auquel seulement certaines d'entre elles finissent par aboutir. Elles sont un peu plus que celles-là et beaucoup moins que celui-ci ».

BIELSCHOWSKY et GALLUS font, en 1913, un travail d'ensemble clinique et anatomique fondé sur l'examen de 6 cas personnels. Cliniquement, ils signalent en plus des caractères principaux de la maladie de Bourneville, l'association possible de neuro-fibromatose, mais aucune relation particulière avec les nerfs de la peau n'a pu être constatée. Au point de vue anatomique, ils dépassent les conceptions de PELLIZI et VOGT et admettent un processus néoplasique primitif.

Les observations de SCHUSTER et BERG soulignent le caractère familial. L'association de l'adénome sébacé à la sclérose tubéreuse est affirmée de plus en plus ainsi que divers troubles cutanés *pendulum molluscum*, plaques « peau de chagrin » localisées surtout dans la région lombaire, troubles de la pigmentation, *nævi*, fibromes *molluscum*.

On voit donc qu'à la fin de cette période, les idées se précisent. A la constatation anatomique de la première

période succède une phase où le diagnostic clinique est possible.

Enfin, dans une 3^e période — de 1920 à nos jours — marquée par la découverte de VAN DER HOEVE des manifestations rétiniennes, les mémoires fondamentaux de MACDONALD CRITCHLEY et EARL, de LUDO VAN BOGAERT sur les « dysplasies neuro-ectodermiques congénitales », et les travaux importants de l'Ecole Belge réunis au groupement belge d'oto-neuro-ophtalmologie de 1933, de nouvelles manifestations cliniques, des moyens d'investigation plus poussés, permettent de dépister non seulement la sclérose tubéreuse dans sa forme complète, mais de reconnaître de nombreuses formes atypiques et frustes dont l'intérêt est aussi grand puisque ces dernières peuvent évoluer secondairement comme une forme typique. En 1920, VAN DER HOEVE découvre à l'examen du fond d'œil de petites tumeurs qu'il désigne du nom de « phacomés ». Ces lésions de la rétine ou de la papille étaient constatées chez des malades présentant le syndrome typique de la sclérose tubéreuse. L'examen anatomique montra que ces tumeurs étaient formées de neurofibrilles et de cellules d'un type embryonnaire. Depuis cette première description, d'autres auteurs, par la recherche systématique, les ont retrouvées, en particulier, VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, CRITCHLEY et EARL, BAU PRUSSAK, GUILLAIN et LAGRANGE, CAROL et VAN HEUSDEN, et nous-même avec M. GARCIN et M. RENARD. De nombreuses formes hérédo-familiales sont décrites par BRUNSHFIELD et WYATT, JANSSENS-KOENEN, BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT, DUWÉ et VAN BOGAERT. Dans l'ensemble, elles mettent en évidence des troubles beaucoup plus accusés dans la descendance.

Nous insisterons particulièrement sur les formes évolutives dont le type clinique réalise plus ou moins tardivement le syndrome des tumeurs intra-craniennes. L'association de tumeurs gliales, de spongioblastomes, voire même de neurinomes à la sclérose tubéreuse, a posé un problème pathogénique du plus haut intérêt qui n'est pas encore définitivement résolu. Citons les cas de BERLINER, GLOBUS, STRAUSS.

et SELINSKY, LHERMITTE, HEUYER et Mlle VOGT, VAN BOGAERT.

GLOBUS et STRAUSS dépassant l'hypothèse de BIELCHOWSKY, considéraient la maladie de BOURNEVILLE comme une « spongioneuroblastomatose disséminée ». La parenté de ces deux manifestations — spongioblastome et sclérose tubéreuse — est encore soulignée par une publication récente de JOSEPHY qui a constaté, parmi les cellules tumorales d'un neuroblastome diffus, la présence d'éléments cellulaires monstrueux qui rappellent le type des cellules rencontrées dans la sclérose tubéreuse. Ce qui est également remarquable, c'est que, dans une autre zone, il retrouve une tumeur histologiquement identique au neurinome central tel qu'il l'avait décrit antérieurement. L'association de sclérose tubéreuse et de spongioblastome ne confirme-t-elle pas les idées de PELLIZI, VOGT, BIELSCHOWSKI, BABONNEIX, HORNOWSKI et RUDZKI? Ces derniers se demandaient « si au trouble de développement congénital ne s'associait pas une tendance à la production de néoplasmes ».

A côté de l'adénome sébacé et des placards « peau de chagrin », KOENEN souligne la valeur de certaines lésions péri-unguéales. L'association de tumeurs du limbe unguéal des doigts et des orteils paraît avoir en effet, une réelle valeur séméiologique.

BUSCH, VAN BOGAERT signalent enfin des manifestations au niveau des muqueuses. Nous en retrouvons également dans notre cas.

De nombreuses observations signalent l'association d'adénomes sébacés à des lésions cutanées propres à la neurofibromatose ; citons celles de URBACH et WIEDMAN, BABONNEIX, DUWÉ et VAN BOGAERT. MIQUEL, en 1936, étudia ces rapprochements et pensa qu'il s'agissait « d'une simultanéité de malformations cliniquement différentes, mais foncièrement apparentées ».

Nous insisterons pour terminer sur la valeur de la radiographie et de l'encéphalographie qui ont permis, dans certains cas, de mettre en évidence les signes de présomption — si ce n'est de certitude — de sclérose tubéreuse.

Manifestations cutanées au cours de la sclérose tubéreuse.

L'élément essentiel est l'adénome sébacé symétrique de la face associé souvent à d'autres troubles cutanés, à savoir : fibromes molluscum, troubles pigmentaires, plaques « peau de chagrin », et tumeurs de KOENEN.

I. - Adénome sébacé symétrique de la face.

Historique.

C'est en 1885, que BALZER décrivit le premier, les adénomes sébacés symétriques de la face. L'année suivante, le même auteur, publia avec GRANDHOMME, une observation analogue. En 1890, PRINGLE décrivit un cas d'adénome sébacé survenu chez une fillette et reproduit les observations publiées jusqu'à lui par divers auteurs. En 1895, HALLOPEAU et LEREDDE rapportèrent une observation « sur un cas d'adénome sébacé à forme scléreuse ; unité des affections comprises sous les noms d'adénomes sébacés, nævi vasculaires, verruqueux ».

DARIER, dans son *Précis de Dermatologie* isole, du point de vue histologique, trois types :

- 1^o le type BALZER ou variété blanche dans laquelle les follicules pilo-sébacés sont en prolifération atypique ;
- 2^o le type PRINGLE ou variété rouge correspondant à une hyperplasie glandulaire et vasculaire ;

3^o le type HALLOPEAU et LEREDDE ou variété dure dans laquelle domine le tissu fibreux.

Les auteurs modernes, en particulier, DOBKEVITCH et récemment MIQUEL dans sa thèse considèrent « qu'il ne paraît pas y avoir de différence nette permettant d'opposer les types Balzer, Pringle et Hallopeau. Il doit exister des formes de transition entre les différentes variétés. Enfin, dans nombre de cas, on peut trouver, associés à la forme dominante, des aspects appartenant à un autre type ». A l'appui de cette idée, MIQUEL rapporte une observation inédite de M. MILIAN dans laquelle il s'agit à la fois d'un type Balzer et d'un type Pringle.

Description clinique.

Ce sont, comme le précise M. TOURAINE, dans son article sur les adénomes sébacés (Encyclopédie médico-chirurgicale), des tumeurs multiples, globuleuses ou légèrement acuminées, nettement enchâssées dans le derme, de consistance ferme, facilement énucléables d'un coup de curette, luisantes, de coloration jaunâtre ou brun rouge, parfois rayées de fines télangiectasies, de grosseur d'une tête d'épingle à un petit pois, disposées isolées à la périphérie, conglomérées à la partie centrale, de localisation symétrique, surtout au pourtour de la pyramide nasale, dans les sillons naso-géniens, sur le front, menton, paupières, joues, plus rarement autour des oreilles, cuir chevelu et cou.

Rapports de l'adénome sébacé avec la sclérose tubéreuse.

Il est certain que les premiers auteurs avaient déjà noté l'association clinique des adénomes sébacés à ce qu'ils allaient décrire comme sclérose tubéreuse. Nous retrouvons dans l'observation princeps de BOURNEVILLE une telle association. Rétrospectivement, nous pouvons conclure à un adénome sébacé. Cette lésion, en effet, avait été décrite

très succinctement, grâce au talent d'observation de l'auteur. Il s'agissait d'une jeune fille de 15 ans qui présentait, en plus d'une idiotie et épilepsie hémiplegique, un « acné rosacé et pustuleux de la face, ainsi qu'une éruption vésiculo-papuleuse confluente du nez, des joues et du front ». Cette description très simple dans sa concision permet de retrouver les caractères de l'adénome sébacé. A cette lésion s'ajoutaient également de nombreux petits molluscums à la nuque et au cou. L'autopsie révéla ce type de lésions cérébrales qui, depuis BOURNEVILLE, allait désormais porter le nom de sclérose tubéreuse de l'écorce cérébrale.

En 1882, BOURNEVILLE et BONNAIRE publièrent une nouvelle observation sous le titre de « sclérose tubéreuse ou hypertrophique des circonvolutions. Idiotie complète ». Cette deuxième communication n'est pas moins suggestive que la première. Un jeune garçon de 5 ans, atteint d'épilepsie et d'une idiotie plus ou moins complète, présentait au niveau de la face « une peau avec de nombreuses rides. Il existait quelques productions de nature verruqueuse sur les joues. » L'autopsie mit en évidence une sclérose tubéreuse des circonvolutions. Sans doute, les auteurs n'avaient fait aucun rapprochement entre les lésions de l'écorce cérébrale et les éléments verruqueux des joues. Rétrospectivement, ces deux observations qui apportaient à cette époque une description nouvelle, par la constatation anatomique de nodules de sclérose tubéreuse, prennent aujourd'hui une valeur que ne soupçonnaient pas leurs auteurs.

Les dermatologistes, de leur côté, dans leurs nombreuses observations d'adénomes sébacés, n'étaient pas sans remarquer que cette lésion symétrique de la face était souvent associée à d'autres troubles d'un caractère plus général.

BALZER et MÉNÉTRIER publièrent les premiers, une observation d'adénome sébacé de la face chez une jeune fille de 21 ans et notaient *le caractère héréditaire de la lésion cutanée*. « L'adénome sébacé était apparu vers l'âge de 11 ans, associé à deux petits molluscums fibreux sur l'épaule et la partie supérieure de la hanche. La mère de la malade présentait au visage les mêmes lésions ».

La nature héréditaire de l'adénome sébacé était donc déjà signalée. PRINGLE note, sans plus, le déficit intellectuel associé parfois aux adénomes sébacés. Il rapporte le cas d'une jeune malade de 25 ans ayant eu cinq frères et sœurs morts en bas-âge. « Elle était petite et d'intelligence fort inférieure à la moyenne. Les dires de la malade et ceux de sa mère qui l'accompagnait — et ni l'une ni l'autre n'avaient une intelligence particulièrement vive — furent souvent très imprécis ».

BIDEL, dans sa thèse sur les adénomes sébacés rapporte les cas de BROcq, HALLOPEAU, et MERKLEN, VIDAL, qui soulignent *le caractère congénital de l'affection*. BROcq remarque que « l'affection est probablement congénitale, bien que la jeune fille et la mère affirment que les premiers symptômes sont seulement apparus à l'âge de 5 ans ». VIDAL rapporte en particulier le cas d'un jeune homme de 18 ans présentant *dès la naissance*, un adénome sébacé de la face qui s'était graduellement accru en volume et en nombre, mais avec une allure très lente. HALLOPEAU et MERKLEN, sur un cas d'adénome sébacé de la face chez un jeune homme de 20 ans, soulignent « comme beaucoup de malades qui présentent des nævi étendus, il était d'une intelligence médiocre, d'une nature changeante ». MERKLEN, contre l'avis de HALLOPEAU, affirmait que la lésion n'était pas de date récente et qu'il existait quelques soupçons sur l'origine congénitale de l'affection. Quelques années plus tard, TAYLOR et BARENDT — cités par BIDEL — relatent l'observation suivante qui contribuait à accentuer le caractère congénital et hérédo-familial de l'affection. « Jeune fille de 19 ans, présentait un adénome sébacé ainsi que son père et son frère F., et même, suivant les dires de la malade, un autre de ses frères aurait eu une éruption absolument identique ».

En 1895, un cas de HALLOPEAU et LEREDDE tire son intérêt de l'association d'adénome sébacé de la face à d'autres troubles cutanés et à des signes neurologiques.

OBSERVATION (résumée) DE HALLOPEAU ET LEREDDE.

Br..., 38 ans. Le début de l'affection remontait à l'enfance. Il présentait un adénome sébacé symétrique de la face. Dans la région lombaire une masse saillante, divisée par des plis longitudinaux, fait corps avec la peau. Celle-ci est sèche, pigmentée, d'une teinte sale, sans la moindre apparence de vascularisation. A la périphérie de cette masse, un grand nombre d'éléments isolés dont l'aspect se rapproche ainsi de celui qu'on observe fréquemment dans le molluscum. Au niveau du dos, une masse de plus petit volume, la moitié d'une paume de main, allongée dans le sens des espaces intercostaux. Sur la partie latérale de la fesse droite, deux nævi pigmentaires.

Antécédents personnels : depuis quatre ans, crises d'épilepsie, début brusque, perte de connaissance, tombe et s'agite, s'accompagnant parfois de morsure de langue, mais pas d'incontinence sphinctérienne. Ayant présenté dans son jeune âge une perforation palatine dont il porte la cicatrice, il fut soigné dans l'hypothèse de syphilis héréditaire. Sous l'action du traitement, les caractères de l'épilepsie se sont modifiés ; il n'y a plus maintenant d'attaques, mais des absences de courte durée et de temps à autre, des idées délirantes.

Les auteurs de cette observation n'avaient tiré aucune conclusion sauf du point de vue histologique, à la suite de biopsies faites au niveau de la face et de la région lombaire. Cependant, leur observation fut le point de départ pour BESNIER et FEULARD d'un rapprochement des différents symptômes que présentaient le malade. BESNIER cita le cas d'un de ces malades épileptiques, avec des lésions cutanées et conclut que ces troubles cutanés n'étaient que l'expression d'une maladie générale. FEULARD, rapporta, avec plus de précisions, l'observation d'une fillette de 13 ans, qui présentait un adénome sébacé de la face avec des troubles neurologiques importants, idiotie, absence complète de parole, inconscience absolue, et hémiplégie spasmodique droite.

En Italie, PELLIZI, SCARPATETTI, UGOLOTTI rapportèrent des cas vérifiés où l'adénome sébacé coexistait avec une sclérose tubéreuse du cerveau.

C'est à Voer que revient le mérite d'avoir souligné la valeur de l'adénome sébacé dans la sclérose tubéreuse. Il publia, en 1903, trois observations avec adénome sébacé et troubles neurologiques. « Pour poser le diagnostic de sclérose tubéreuse, il faut, à côté de l'idiotie et de l'épilepsie, d'autres symptômes, à savoir : des formations tumorales au niveau de la peau, des reins, ou du myocarde ».

En 1910, HORNOWSKI et RUDZKI rapportèrent un cas de sclérose tubéreuse avec de nombreux troubles cutanés. A côté d'un adénome sébacé typique existait « toute une série de tubérosités de différentes natures. La plupart d'entre elles (au tronc, à la nuque, et à la tête) étaient des papillomes. Certaines tubérosités molles pouvaient être considérées comme des fibromes molluscum. Une tubérosité de la tête plus volumineuse et aplatie peut être définie comme un papillome diffus. Il y avait en outre, toute une série de nævi dont les uns se présentent sous l'aspect de nævi verruqueux, les autres comme des nævi pilifères. Enfin, un grand nævus pigmentaire du front ».

Depuis, de nombreuses observations ont été publiées dans toutes les littératures, anglaises, américaines, allemandes, françaises et italiennes, affirmant la valeur de l'adénome sébacé dans le diagnostic de la sclérose tubéreuse. Tout récemment MIQUEL a étudié, plus complètement que nous ne saurions le faire, les manifestations cutanées de cette affection.

De ce rappel historique et clinique on peut retenir les données suivantes :

Les adénomes sébacés de la sclérose tubéreuse sont d'une importance capitale pour le diagnostic clinique de la maladie. Ils font leur apparition, tantôt dès la naissance ou les premières années, tantôt au moment de la puberté. En général, ils subissent un accroissement à la période pubertaire pour rester stationnaires par la suite. Certaines malades signalent une turgescence passagère au moment des règles.

L'adénome sébacé forme avec l'épilepsie et le déficit mental une triade caractéristique de la sclérose tubéreuse.

Sans doute, l'adénome sébacé n'est pas constant et nous pourrions citer quelques observations où il existait une sclérose tubéreuse avec le seul complexe : crises d'épilepsie, troubles psychiques. Mais « la présence d'adénomes sébacés est si caractéristique que dans une forme sporadique le diagnostic reste en suspens tant qu'ils font défaut » CRITCHLEY et EARL). Parfois il faut recourir à l'interrogatoire approfondi des antécédents héréditaires des malades pour retrouver le stigmate cutané.

L'adénome sébacé peut-il être la seule manifestation clinique de la sclérose tubéreuse ? Les dermatologistes connaissent bien cette affection chez des personnes d'intelligence normale sans signes neurologiques. Ces malades, du reste sont rarement vus par les neurologistes et il est possible qu'il existe parfois de légères modifications neurologiques et mentales inaperçues.

D'après CRITCHLEY et EARL « il est vraisemblable que des modifications légères puissent se rencontrer dans l'écorce cérébrale, modifications qui ne diffèrent qu'en degré des lésions de sclérose tubéreuse typiques. La possibilité de modifications cérébrales latentes chez ces malades est augmentée par le fait qu'il se produit quelquefois un dérangement mental à l'âge moyen dans des cas qui n'avaient jusque-là qu'un intérêt dermatologique ».

II. — Autres manifestations cutanées associées.

Elles sont très variables et de plusieurs types :

1° *Molluscum pendulum*. — Tumeurs saillantes, pédiculées, généralement assez molles, recouvertes d'une peau comme un peu flétrie, parfois pigmentée, de nombre variable, et sans localisation précise. Au point de vue histologique, ce sont des tumeurs à structure fibromateuse. Ces éléments sont les plus communs, se retrouvant dans presque toutes les observations.

2° *Fibromes molluscum*. — Ce sont des tumeurs sessiles et

étalées sur la peau, de taille fort variable. Les plus petites sont à peine grosses comme un grain de millet, tandis que les grandes atteignent parfois le volume d'un haricot et même davantage. Elles sont recouvertes par un tégument frippé, de la couleur de la peau environnante, de consistance plutôt molle qui permet de les distinguer des schwannomes périphériques, beaucoup plus fermes. Les paupières, le cou, le dos, les régions génitales semblent constituer un lieu d'élection pour le développement de ces tumeurs. Parmi les principales observations où sont mentionnées ces fibromes, nous citerons entre nombre d'autres celles de SCHUSTER, BIELSCHOWSKY et GALLUS, HINTZ, SAPHIER et KIENDL, etc.

A ce groupe se rattachent les plaques « peau de chagrin ». Ce sont des tumeurs très étalées, irrégulières, recouvertes d'une peau ridée que l'on observe surtout dans la région lombaire. Ces tumeurs, en nombre variable, symétriques ou non, sont formées d'éléments fibromateux juxtaposés. Ces plaques sont beaucoup plus fréquentes que le banal fibrome molluscum et font plus spécifiquement parties de la sclérose tubéreuse.

3° Taches pigmentaires diverses, nævus pigmentaire, vitiligo ont été signalés dans nombre d'observations (BALZER MÉNÉTRIER, HORNOWSKI et RUDZKI, SAPHIER et KIENDL, MIQUEL, DIVRY et EVRARD, HOWARD FABING, PURTSCHER et WENDLBERGER).

Notre malade présentait d'abondants nævi pigmentaires.

L'examen histologique, après biopsie, de deux des éléments fibreux de la base du thorax dans le dos et de la région sacrée du cas que nous avons rapporté avec M. GARCIN a montré un épaissement considérable du derme qui présente une sclérose intense. Les travées de tissu collagène sont compactes. Les cellules conjonctives sont raréfiées. Malgré la profondeur de la biopsie, on ne voit pas de vésicules adipeuses (1).

1. Nous tenons à dire notre gratitude au Dr LÉVY-COBLENTZ, chef de Laboratoire du Professeur agrégé SÉZARY, qui a bien voulu pratiquer l'étude biopsique de ces éléments.

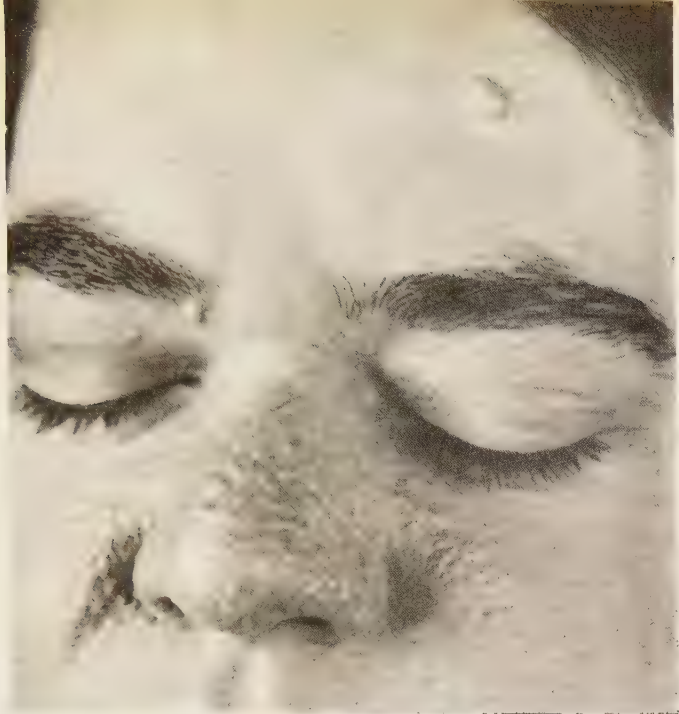


FIG. 1 — Adénomes sébacés, type Pringle.



FIG. 2. — Détail des éléments et plaques fibroïdes de la face postérieure du thorax.

*Observation R. Garcin, G. Renard, S. Huguet et P. Caron.
Revue Neurologique, 1939, t. 71, p. 62.*

(Clichés qu nous devons à l'obligeance de MM. Masson et C¹⁰).

III. — Tumeurs péri-unguéales ou tumeurs de Koenen.

Ce sont des masses oblongues, à peine grosses comme un grain de blé, fixées par une de leurs extrémités sur la lèvre externe du sillon d'implantation unguéal. De coloration grisâtre ou rosée, de surface libre, rarement isolées, elles sont généralement au nombre de une ou deux autour d'un ongle. En général, plusieurs doigts de chaque main sont atteints.

Ces tumeurs avaient déjà été constatées depuis longtemps sous le nom de « fibromatose sub-unguéale ».

Mentionnées pour la première fois, en 1903 dans le travail de KOHTE. Citées ensuite comme découverte accessoire par FALLANDER, REITMANN, HINTZ, EITNER, ce n'est que depuis le travail de POLLAND, d'où provient le nom de fibromatose sub-unguéale, que ces altérations ont surtout retenu l'attention. D'autres cas ont été décrits par DUBREUILH en France, par FUHS, SAALFELD, et BUSCH en Allemagne, DOBROTWORSKAJA en Russie.

Récemment, KOENEN, dans une observation de sclérose tubéreuse les a notées chez quatre membres de la même famille, présentant tous des symptômes de la maladie de Bourneville.

En 1933, DUWÉ et VAN BOGAERT signalent un cas de tumeur du limbe unguéal, puis BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT les rencontrent dans l'observation de la famille J. A., cas 1, 4 et 5.

VAN BOGAERT, en 1935, dans son étude sur les dysplasies neuroectodermiques donne à ces tumeurs unguéales le nom de tumeurs de Koenen et les rattache aux manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse.

Nous signalerons les cas de KOLLANTS et de SKEER.

Pour terminer, nous rappellerons l'observation de notre malade qui présentait au niveau des doigts, de petites saillies cornées de 2 à 3 mm. de hauteur, rosées ou de coloration normale, indolore. Au niveau des orteils, on note également des éléments plus volumineux, de forme lenti-

culaire, aplatis à leur surface, moins pédiculés et d'aspect charnu, sauf au niveau du gros orteil où il existe de véritables aiguilles cornées sur le bord latéral externe de l'ongle.

La fibromatose sub-unguéale, d'après Busch survient plus souvent chez les femmes que chez les hommes. En ce qui concerne la date d'apparition, il semble que ces tumeurs unguéales se développent après la naissance, peut-être après la puberté, même plus tardivement. Il faut noter qu'elles sont beaucoup plus marquées aux pieds qu'aux mains. Busch croit que les chaussures exciteraient leur développement. Par elles-mêmes, ces tumeurs sont indolores. Jusqu'ici, les traitements utilisés pour ces tumeurs ont échoué. Dans le cas de DOBROTWORSKAJA les rayons X ont été employés sans succès. Dans le cas de POLLAND, la thermo et la galvano-cautérisation ne réussit pas davantage et deux semaines après on pouvait voir de nouveaux papillomes.

Valeur des tumeurs de Koenen.

KOENEN retrouvant ces tumeurs chez quatre membres de la même famille a mis en évidence la valeur considérable que ces fibromes péri-unguéaux prennent dans l'étude de la maladie de Bourneville dont ils constituent désormais un stigmate. Dans notre observation, d'après l'interrogatoire, nous avons appris la présence, chez le père de notre malade, de lésions semblables au niveau des doigts et des orteils.

D'après VAN BOGAERT « les seules manifestations hétérophènes vraies de la maladie de Bourneville sont l'adénome sébacé — quel que soit son type — les tumeurs unguéales, les placards « peau de chagrin » et elles seules méritent d'être retenues au point de vue du diagnostic des formes frustes ».

Histologie.

Ce sont d'après VAN BOGAERT, des angiofibromes. « Enchevêtrement de capillaires de calibre différent, la plupart,

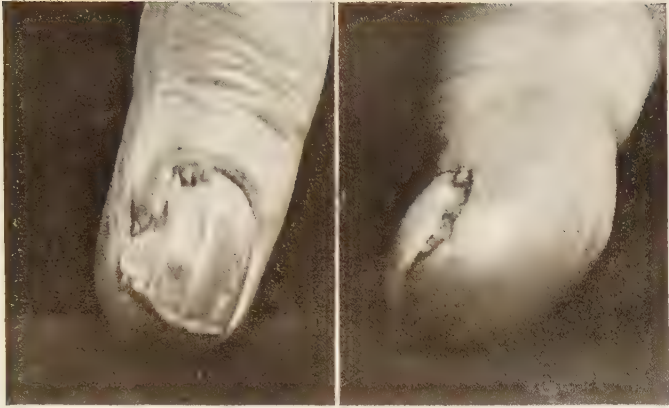


FIG. 3. — Tumeurs du limbe unguéal des doigts (Tumeurs de Koenen)



FIG. 4. — Tumeurs du limbe unguéal des orteils.

*Observation R. Garcin, G. Renard, S. Huquet et P. Caron.
Revue Neurologique, 1939, t. 71, p. 62.*

(Clichés aimablement communiqués par MM. Masson et C^{le}).

largement béants, formant parfois un véritable angiome, le tout recouvert par un épithélium d'apparence normale, mais dépourvu de crêtes à sa face profonde. »

D'après TOURAINE, elles seraient constituées par « un tissu conjonctif lâche analogue à celui qui constitue le fibrome molluscum, criblé de capillaires sanguins largement dilatés et de forme irrégulière. Un épiderme sans crête à sa face profonde, mais présentant une couche cornée épaisse.

Nous rapportons aux formes hérédofamiliales, l'observation détaillée, si précieuse de KOENEN, mais nous croyons utile également de rapporter brièvement ici les premières observations de HINTZ (1911) et de BUSCH (193) mentionnant ces fibromes péri-unguéaux. Nous n'avons pu malheureusement lire dans son texte le travail de KOHTE (1903) cité par BUSCH. Dans l'observation de BUSCH figure une étude histologique de ces tumeurs unguéales et on y retrouvera en outre la description des lésions muqueuses si rarement rencontrées dans cette affection.

OBSERVATION DE HINTZ (résumée), 1911.

Femme de 27 ans, qui présente un adénome sébacé de la face. Au milieu du sourcil gauche, on remarque une tumeur en croissant, ferme, à base large qui, à l'examen histologique se révèle comme étant une chéloïde. On note un certain degré d'hypertrophie de la glande thyroïde. Au niveau de la région du cou, existent de nombreuses tumeurs pédiculées à type de fibromes molluscum. La peau du dos est pâle, avec quelques taches pigmentaires « café au lait ».

Les ongles des doigts et ceux des orteils présentent à la matrice des papillomes isolés, très petits, aigus, et cornéiformes. Il n'y a pas d'étude histologique de ces formations péri-unguéales dans cette observation.

Antécédents : Rien à signaler.

On a pratiqué des biopsies sur les tumeurs des ailes du nez, du pli naso-labial, du front et du cou. Il est à remarquer que ces excisions purent se faire sans anesthésie, la malade présentant un certain degré d'hypo-esthésie.

Nous rappellerons, d'après HINTZ, les caractéristiques des **adénomes sébacés dans cette observation.**

Ces excroissances présentaient un amincissement considérable de la couche épithéliale et seulement sur la base et les côtés, on voyait une trace de corps papillaires ; à leur sommet on n'en trouvait plus. Sous la base de ces petites tumeurs, on trouvait des follicules isolés, de même sur les parties latérales. Le tissu conjonctif fibrillaire est abondamment présent dans les excroissances, vers le milieu il est œdédié, et à côté des follicules pileux existent des vaisseaux très larges, qui se trouvent constitués souvent d'une seule couche endothéliale. Le tissu élastique manque complètement. Les fibres élastiques s'arrêtent à la base des excroissances. Les vaisseaux dilatés ne contiennent aucun tissu élastique.

Les fragments cutanés prélevés au niveau du cou révèlent l'aspect de fibromes typiques, d'une structure un peu œdémateuse. Les vaisseaux sont là également à parois très fines et énormément dilatés. De même, le tissu élastique s'arrête complètement, dans les gros nodules, à la base.

OBSERVATION DE BUSCH (résumée), 1931.

C. K..., 34 ans.

Antécédents familiaux : père mort de congestion pulmonaire, mère encore vivante, présente une tumeur au niveau du cou. Dans la famille, 19 frères et sœurs dont 12 morts en bas-âge de cause inconnue ; 6 sont vivants, aucun d'eux n'a de crises épileptiques.

Antécédents personnels : enfant normal dès la naissance, s'est bien développé jusqu'à l'âge de 7 à 8 ans ; à ce moment, surviennent les *crises épileptiques*. Elle déclare elle-même, qu'elle *s'est affaiblie psychiquement* et qu'elle a perdu la mémoire. Mariée depuis douze ans, a un enfant de 8 ans, en apparence bien portant. D'après les dires de la malade, les manifestations cutanées ont débuté avec les crises et ont augmenté progressivement. Les altérations unguéales seraient apparues également à cette époque.

Examen d'entrée : malade dans un état de dénutrition, à musculature faiblement développée. La thyroïde droite est un peu hypertrophiée.

Examen cutané : on constate les altérations cutanées au visage, sur les gencives, la langue, aux deux épaules, à la région lombaire, aux ongles des doigts et des orteils.

Au niveau du visage : adénome sébacé typique.

Cavité buccale : au niveau de la gencive, à l'endroit de l'insertion des incisives, plusieurs petits nodules, légèrement surélevés, de la dimension d'un grain de chènevis, nettement pédiculé, avec une muqueuse normale.

Au niveau de la langue : les papilles linguales sont nettement marquées. Entre elles, on trouve des papillomes de la grosseur d'une tête d'épingle, nettement proéminents. Du côté gauche, à 1 cm. derrière la pointe de la langue vient affleurer une tumeur aplatie en forme de champignon, grosse comme un pois, pédiculée, mobile, provenant du fond lingual. La muqueuse sous-jacente est normale.

Au niveau des pieds et des mains : les principaux ongles sont altérés. Les reliquats des ongles sont encore présents sur le gros orteil à gauche et à droite et sur le deuxième orteil du pied gauche. On trouve sur le gros orteil droit un reliquat épaissi, légèrement effiloché, étroit, incurvé en bas qui se trouve entouré des deux côtés par des tumeurs. Sur le gros orteil gauche et sur le deuxième orteil du même pied, il existe encore des plaques unguéales peu brillantes, fortement effilochées, épaissies, surélevées. Sur les autres orteils, toute la surface du lit unguéal, à partir du liséré jusqu'au bord libre, est recouverte de tumeurs papillomateuses. Les altérations avaient attaqué toute la matrice à partir de la racine de l'ongle, jusqu'au bord libre. Au stade du début, on voit que cette structure s'est produite d'abord au niveau de la racine de l'ongle et a progressé soit en haut ou en bas de la plaque unguéale. Par suite, la croissance de l'ongle s'est trouvée fortement compromise. L'ongle tend à se développer à ces endroits. Si cependant, le papillome se déplace tout à fait au-dessous de la plaque unguéale, l'ongle se détache tout à fait de son lit ; sa partie productrice est détruite ou bien se trouve déplacée plus loin. En ce qui concerne les tumeurs elles-mêmes, leurs dimensions sont variables. Sur le gros orteil, elles sont les plus grandes et atteignent à peu près la grosseur d'un petit haricot. Aux autres orteils, elles sont plus petites atteignant la dimension de la tête d'une épingle. Toutes ces tumeurs siègent le plus souvent par groupe. Elles sont arrondies, allongées, amincies vers le bout. Là où ces tumeurs ne sont pas soumises à la pression du soulier, le

caractère papillomateux de l'affection ressort nettement. A d'autres endroits, les extrémités sont aplaties, les tumeurs elles-mêmes sont comprimées et arrondies. Sur les petits orteils, surtout à droite, où le caractère papillomateux des tumeurs est particulièrement bien conservé, on voit, sur les pointes des papilles, une nécrose sèche, noire. Si cette nécrose se détache, cet endroit tend facilement à saigner. Ces tumeurs sont indolores. L'affection se localise nettement aux régions unguéales et ne dépasse pas le pli unguéal. Macroscopiquement aucune manifestation inflammatoire. Le pourtour est complètement normal.

Au niveau des doigts, les altérations digitales ne sont pas assez étendues, l'aspect est plus net. On voit comment l'affection prend naissance sur les parties latérales et postérieures de la racine de l'ongle et comment des papillomes isolés peuvent se développer de la racine de l'ongle en compromettant l'aspect normal de l'ongle.

Histologie : au niveau de l'orteil gauche, épaissement net de la peau au sommet du papillome, mais la peau ne présente aucune altération. La couche cornée surtout à la pointe du fibrome est épaissie. L'épiderme lui-même ne présente aucune altération. Il existe de nombreux faisceaux de tissu fibreux pauvres en cellules. Entre ces faisceaux, surtout dans les couches les plus élevées sous-dermiques, existent des vaisseaux lymphatiques dilatés avec un revêtement endothélial. Les vaisseaux sont normaux.

IV. — Manifestations muqueuses.

Elles sont beaucoup plus rares. Observées déjà par BUSCH nous venons de le rappeler, c'est VAN BOGAERT qui a attiré l'attention sur elles. Elles se traduisent :

- soit sous forme d'hypertrophie des papilles linguales comme dans l'observation 4 de BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT ;
- soit sous forme d'éléments saillants pédiculés et fili-formes au niveau de la muqueuse jugale.

VAN BOGAERT dans un de ces cas, a trouvé à l'autopsie des polypes pédiculés au niveau de la muqueuse intestinale.

KUTCHENMEISTER rapporte un cas de sclérose tubéreuse avec des altérations des muqueuses, de la vessie et du rectum.

Chez notre malade existait à la bouche, à la face interne de la lèvre inférieure, à la face interne des joues, de nombreux petits éléments saillants en tête d'épingle, de coloration rosée, durs au palper. On en notait quelques-uns au niveau des gencives. *Au niveau de la vulve*, sur la face interne des petites lèvres existait un semis très dense d'éléments saillants du même type que ceux observés au niveau de la muqueuse jugale.

V. — Troubles des phanères.

Mac-Donald CRITCHLEY et EARL signalent la décoloration du sourcil chez un de leurs malades.

Dans notre observation nous avons relevé l'existence de deux mèches blanches, congénitales, dans la chevelure.

Manifestations nerveuses de la sclérose tubéreuse.

Elles sont à la base même de la sclérose tubéreuse de Bourneville, puisqu'elles ont été mises en vedette bien avant l'adénome sébacé de la face. Cette association de troubles neurologiques et psychiques est retrouvée dans presque tous les cas, très rarement dissociée.

II. — Troubles neurologiques.

Ils se manifestent d'une façon très variable, avant tout, par :

Des crises convulsives.

En fait, tous les types de crises épileptiques peuvent s'observer. Elles sont souvent généralisées, parfois localisées, à type hémiplégique, sans aura dans la plupart des cas. Elles s'accompagneraient très rarement de chute brusque, de perte de connaissance, de morsure de langue et de phase stertoreuse. Peut-être existe-t-il une prédominance des attaques dites de petit mal. Là comme ailleurs, elles alternent avec des crises convulsives généralisées.

Elles surviennent en général dès la première enfance, parfois dès les premiers jours comme les cas de HARTDEGEN, GLOBUS et SELINSKY. Elles peuvent se manifester seulement ou augmenter d'intensité au moment de la puberté comme il est habituel d'ailleurs dans toutes les épilepsies.

Elles peuvent subir des rémissions plus ou moins longues (cas 24 de CRITCHLEY et EARL).

Parfois un état mélancolique a pu être observé quelques heures avant la crise, permettant aux parents de soupçonner l'éclosion de cette crise (cas de HOWARD-FABING).

L'élément moteur peut être prédominant donnant les types d'épilepsie procursive (une observation de BOURNEVILLE et deux cas de la série de CRITCHLEY et EARL).

Les équivalents sont là encore multiples : absence, anxiété, mélancolie (HOWARD-FABING), vertige (CRITCHLEY et EARL), idées délirantes (HALLOPEAU et LEREDDE).

A côté des crises convulsives qui sont pratiquement les seuls troubles neurologiques rencontrés, nous signalerons :

Des paralysies.

CRITCHLEY signale sur 29 cas, un cas d'hémiplégie et deux cas de diplégie atonique avec abolition des réflexes, flaccidité et pieds plats. VAN BOGAERT note une hémiparésie droite avec astéréognosie, signe de Babinski et clonus du pied droit (1933). Nous avons relevé des manifestations choréo-athétosiques dans les cas de PELLIZI et PENNACHIETTI.

Des signes cérébelleux.

BRUSHFIELD et WYATT ont rapporté en 1926 une observation anatomo-clinique avec des troubles histologiques du cervelet. Nous avons relevé un cas dans la série de CRITCHLEY et EARL (cas 25) où aux signes évidents de sclérose tubéreuse s'associaient des symptômes de la série cérébelleuse.

OBSERVATION 25 DE CRITCHLEY ET EARL (1932).

Femme de 35 ans; troubles intellectuels tellement importants que l'on ne pouvait avoir aucun renseignement de la malade. Au point de vue cutané, existait une pigmentation diffuse de la tête et du dos, avec plaques « café au lait » dans l'aisselle et la

région scapulaire gauche, ainsi qu'au niveau du sein du même côté. Vitiligo au cou. Adénome sébacé de la face.

Au point de vue neurologique : démarche ébrieuse, balancement de la tête (flexion et extension), paroles scandée et dysarthrique. Réflexes tendineux très vifs, mais pas de signes de Babinski. Nystagmus de type cérébelleux. Sensibilité normale, Fond d'œil normal.

Récemment, STEVENSON et MAC GORVAN d'une part, AMMERBACHER de l'autre, signalent des altérations cérébelleuses dans la sclérose tubéreuse.

De Jong, note de l'exagération des réflexes surtout d'un côté, avec signe de Babinski de ce côté, signe d'Oppenheim bilatéral et des troubles de la parole.

Notre malade présentait des réflexes rotuliens de caractère pendulaire et en outre une diminution de la convergence des globes oculaires.

Dans l'ensemble, il existe peu ou pas de signes neurologiques objectifs en dehors des crises d'épilepsie et des troubles psychiques que nous allons maintenant étudier.

II. — Troubles psychiques.

On observe surtout :

1^o *Un déficit intellectuel plus ou moins marqué*, pouvant aller de l'idiotie la plus complète au simple retard intellectuel. Les premières observations sont caractérisées par l'intensité des troubles psychiques. Les cas de BOURNEVILLE, BRISSAUD, BONNAIRE et bien d'autres ne concernent que des sujets incapables de marcher ou de manger seul, d'une malpropreté repoussante.

Depuis, des cas de sclérose tubéreuse avec seulement léger retard intellectuel ont été signalés ;

2^o *Une instabilité de caractère* passant « d'une douceur toute angélique à la fureur la plus dangereuse » obligeant parfois à les isoler (cas de HOWARD). On retrouve très souvent dans les antécédents de ces malades des parents qui ont été également internés ;

3^o *Psychoses*. — Le fait essentiel de la psychologie de la sclérose tubéreuse est une combinaison de déficit intellectuel proprement dit avec une forme primitive de psychose (CRITCHLEY). D'après les 29 cas de CRITCHLEY et EARL, à côté du déficit intellectuel marqué entrant dans le cadre d'imbécillité et d'idiotie, il existait une psychose ressemblant toujours à un type de « schizophrénie catatonique », quoique la forme exacte de réaction varie avec le niveau mental de chacun. La profondeur de la psychose serait indépendante du degré de déficit intellectuel, mais les deux processus sont tellement intriqués qu'il paraît impossible d'apprécier d'une façon exacte la part qui revient à chacun d'eux.

Dans l'ensemble, — et contrairement aux crises convulsives qui peuvent s'améliorer — les troubles démentiels, comme le déficit intellectuel, vont toujours en s'accroissant.

Le niveau mental des malades atteint de sclérose tubéreuse peut être divisé pour CRITCHLEY et EARL en deux groupes basés sur les « réactions adaptatives » de chacun.

a) 1^{er} GROUPE. — Ce sont des enfants intelligents pendant l'enfance, les signes de déficience apparaissent de bonne heure, mais on a la possibilité de les instruire, ils peuvent écrire, et lire un peu. Sujets à des crises de « hurlements », ils jouent fréquemment avec leurs doigts. Par ailleurs, ils sont souvent heureux et affectueux.

Pendant la puberté, un certain degré de dissociation mentale se manifeste. A cette période, on constate souvent une régression rapide de l'intelligence. Ceux qui restent dans ce premier groupe accusent des changements de personnalité marqués, des états de préoccupation. Le malade devient solitaire, silencieux, apathique, exposé à des crises d'émotion soudaines, brèves et sans motif, semblables à celles que l'on voit dans la schizophrénie catatonique. Il n'aime pas que l'on s'occupe de lui et peut devenir dangereux pour son entourage, rarement pour lui-même. La parole qui

était courante devient plus difficile. Il peut présenter de l'écholalie, ou peut devenir complètement muet.

Trois cas de CRITCHLEY et EARL montraient le « secret speech » de la démence précoce. Le degré de la catatonie est variable ; un certain degré de rigidité est fréquent.

Plusieurs malades semblent être dans une demi stupeur. Dans un cas des mêmes auteurs, une jeune fille avait été dans une stupeur négativiste pendant plusieurs mois. Les plus malades de ce premier groupe sont assis, apathiques, les mains croisés sur les genoux, les doigts remuant lentement.

En fait, il est difficile d'apprécier le contenu mental des malades à cause de leur retard intellectuel, qui les empêche de communiquer leurs pensées.

b) 2^e GROUPE. — Ce sont des sujets atteints d'idiotie complète, l'intelligence est absolument inexistante. Aucune attention, ni spontanée, ni provoquée. Ils voient, écoutent, mais ne comprennent pas. Le faciès est sans expression. Ils ne marchent pas ou marchent très péniblement se traînant sur les genoux ou se maintenant aux objets qui les entourent. Il est souvent nécessaire de les faire manger. Ils sont réduits à une vie purement végétative.

III. — Des formes frustes.

Dans ce cas, les éléments nerveux de la sclérose tubéreuse sont dissociés.

Récemment, MANCA et SCARZELLA ont relaté quelques cas analogues et rapportent l'observation d'ABRICOSSOF dans laquelle l'affection fut une véritable trouvaille d'autopsie que rien, cliniquement, ne permettait de soupçonner.

Plus fréquemment, existent des cas :

— soit sous forme d'épilepsie moins sévère ou équivalents divers, tels que mouvements choréiques observés par PELLIZI, PENNACHIETTI ; accès de tic de SALAAM signalé par JACOBUS (in MIQUEL) ;

— soit avec psychisme normal, tels les cas de MANOUILOFF KOENEN, LEY, le 1^{er} et 5^e enfant de la famille H. de VAN BOUWDIJK BASTIAANSE.

Notre malade, à part une certaine rétivité et une réelle instabilité lorsqu'il s'est agi de la présenter à la Société de Neurologie, avait un contenu mental apparemment normal. Elle exerce à la plus grande satisfaction de ses chefs, les fonctions de mécanographe dans une banque.

Evolution de ces troubles nerveux.

En règle générale, ces troubles s'accroissent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Les crises épileptiques augmentent de nombre et d'intensité, créant un état de mal qui emporte le malade. Le déficit intellectuel s'accroît également, l'évolution se termine souvent par des complications pulmonaires, surtout tuberculeuses.

Enfin peut s'installer, comme nous le verrons aux formes évolutives (page X), un *syndrome d'hypertension intra-crânienne* avec état de mal, réalisant selon la localisation des tumeurs de formes cliniques des plus variées.

Phacomatose rétinienne.

C'est VAN DER HOEVE qui, le premier a donné le nom de « phakos » pour désigner une tache plus ou moins élevée d'origine congénitale, familiale et héréditaire. Quand le « phakos » grandit, il devient une tuméfaction. On peut alors parler de « phakome ». Les syndromes qui sont composés de « phakos » et « phakome » peuvent être appelés « phacomatose ». Pour VAN DER HOEVE, le terme de « phacomatose » ne servirait pas seulement à désigner les troubles rétinien du syndrome de la sclérose tubéreuse, car elle s'observe également dans la maladie de Recklenghausen et l'angiomatose de von Hippel-Lindau.

VAN DER HOEVE a décrit en 1921 dans des cas de sclérose tubéreuse de « petites taches blanchâtres » situées dans la rétine et la papille » dont la grande valeur a été soulignée par la suite.

Nous reproduirons résumée cette observation princeps.

OBSERVATION DE VAN DER HOEVE.

Fille de 17 ans, qui venait consulter pour des vertiges et une baisse considérable de l'acuité visuelle de l'œil droit. Elle présentait un adénome sébacé de la face, mais pas d'épilepsie, pas d'idiotie.

A l'examen du fond d'œil, tumeur papillaire.

Progressivement, les vertiges se changèrent en attaques épileptiques atypiques, et plus tard en épilepsie commune.

Description de la tumeur du fond d'œil. — La tumeur de la papille semblait être unie à la papille par un manche. La partie

libre de cette même tumeur devenait de plus en plus opaque et se transformait en un grand kyste. Ce kyste se gonflait de plus en plus, pendant quelques jours, puis se vidait dans le vitré pour se reformer plusieurs jours plus tard, et ceci se répétait souvent.

L'œil droit avait une acuité visuelle de $1/60^{\circ}$.

L'œil gauche au contraire, semblait être normal, l'acuité visuelle était de $10/10^{\circ}$, mais dans la rétine se trouvait quatre tumeurs plates.

Evolution du kyste : le kyste montra de temps en temps de grandes hémorragies : un jour, il se vida et ne revint plus, mais pendant ce temps, étaient apparus plusieurs autres kystes dans la tumeur en dégénérescence kystique.

Une fois la tumeur montra deux taches tout à fait noires, comme si elle se transformait en un mélano-sarcome, mais plus ces taches s'agrandissaient, plus elles devenaient rouges. Et un jour, on vit couler, d'une de ces taches un mince filet de sang qui tomba dans le vitré. Les taches noires étaient des hémorragies dans la tumeur, qui, à ce moment, avaient atteint la surface.

On observa cette hémorragie dans le vitré pendant une demi-heure et pendant ce temps, la tension intra-oculaire ne changeait pas. Des morceaux de la tumeur se détachaient et tombaient dans le vitré.

Dans l'autre œil, on voyait des tumeurs s'agrandir et confluer.

VAN DER HOEVE énucléa l'œil droit et put avoir la preuve anatomique qu'il existait bien dans un cas de sclérose tubéreuse des tumeurs intra-oculaires.

L'année suivante, le même auteur, signala 5 autres malades atteints de maladie de Bourneville où il existait des tumeurs rétinienne dans les deux yeux et une tumeur papillaire d'un côté seulement. Deux cas sur cinq furent l'objet d'une vérification histologique.

Examinant plusieurs bulbes oculaires, il constata que les tumeurs ont presque toujours leur siège dans la couche des neurofibrilles et qu'elles sont de grandeur variable. La plupart montrent des kystes. Les tumeurs de la rétine et de la papille sont formées de neurofibrilles et de grandes cellules avec beaucoup de protoplasme, en quelques en-

droits, confluant avec les cellules voisines comme un syncitium. « Ces cellules descendent des cellules embryonnaires, espèce de neurocytes, lesquels ne se différencient pas en cellules gliales ou cellules ganglionnaires ». On peut donner à ces tumeurs les noms de « neurocyto-phakomes » ou de « neurofibrillo-phakomes ».

Quant « aux métastases » situées dans le vitré, elles contiennent des cellules, de la tumeur et de petits kystes.

De nombreux cas de phacomatose rétinienne ont été rencontrés depuis la première observation de VAN DER HOEVE. Nous les rapporterons par ordre chronologique. KNUD-KRABBE, en 1922, rapporte un cas de sclérose tubéreuse avec phacomatose rétinienne qui s'associait à un syndrome de macrogénitosomie. Il s'agissait d'un enfant de 11 ans, qui présentait un adénome sébacé type Pringle, avec des troubles psychiques plus ou moins importants. L'examen des yeux montrait des pupilles égales réagissant à la lumière. Les mouvements des yeux étaient libres. L'ophtalmoscope mit en évidence sur la papille droite une formation d'un blanc crayeux qui s'avance de la papille dans le corps vitré, principalement du côté nasal. Elle était d'un blanc éclatant, tubéreux, et avait l'aspect d'un petit kyste (Cette observation est rapportée plus loin en détail aux formes évolutives).

L'année suivante VAN BOUWDIJK BASTIAANSE relève trois cas de phacomatose rétinienne dans la famille H. Un des enfants paraissait indemne de sclérose tubéreuse, mais l'examen ophtalmoscopique révéla une tumeur rétinienne seul symptôme clinique de la maladie. (Cette observation est également rapportée aux formes hérédofamiliales).

SCHOB, en 1925, publie une observation anatomo-clinique d'un enfant de 6 ans qui mourut de sclérose tubéreuse. A l'autopsie, il n'y avait pas de tumeur de la papille, mais de petites papules blanchâtres, molles sur chaque rétine. L'examen histologique montra que certaines régions en cause n'étaient pas surélevées, d'autres au contraire, s'élevaient à pic. Il existait de petits bourgeons avec un pédicule étroit, situé à la surface des tumeurs les plus larges.

Les tumeurs étaient limitées par la fibre nerveuse sous-jacente et constituées de fibres gliales, de cellules géantes avec deux ou trois noyaux de formes très variées et dont les limites imprécises réalisaient parfois un véritable syncytium.

Nous signalerons les cas de OVERBOSCH, NITSH, VON HERRENSCHWAND, cités par MESSINGER et CLARKE.

FERIZ, en 1930, fait une étude histologique sur un cas de phacomatose rétinienne. Il existait une tumeur solitaire de l'œil gauche qui n'intéressait pas la papille. Elle intéressait la fibre nerveuse et la cellule ganglionnaire sous-jacente. L'auteur décrit également les cellules étoilées et en forme d'araignée. Le cytoplasme était fortement éosinophile. Par endroit les parois des cellules étaient indistinctes, faisant penser à un syncytium. Plusieurs cellules contenaient des vacuoles, les noyaux étaient généralement arrondis, il y avait des bandes de fibres considérées comme d'origine gliale.

CRITCHLEY et EARL soulignent, en 1932, la rareté relative de la phacomatose rétinienne. Ils n'ont rencontré qu'un seul cas sur une série de 29 observations de sclérose tubéreuse.

En 1933, les auteurs belges dans une étude d'ensemble sur la sclérose tubéreuse publient plusieurs cas avec participation rétinienne. L'intérêt de ces observations est grand car elles mettent en valeur à la fois, la phacomatose rétinienne et le caractère héréditaire de l'affection. Nous les rapporterons en détail aux formes hérédo-familiales, en rappelant ici leurs caractères du point de vue oculaire.

LEY rapporte le cas d'un homme de 38 ans, qui présentait un adénome sébacé type Pringle, des crises d'épilepsie à forme de petit mal, mais une intelligence normale. L'examen ophtalmoscopique montrait « une petite tumeur blanche granuleuse siégeant en bas de la papille gauche. »

BORREMANS, DYCMANS et VAN BOGAERT, en 1933, signalent également un cas parmi les membres de la famille J. A. Il s'agissait d'une femme de 58 ans, qui présentait les signes

classiques de sclérose tubéreuse, avec au niveau du fond d'œil, « un petit foyer granuleux de la grosseur d'une tête d'épingle, situé entre la papille et la macula ».

De VRIES, cité par GUILLAIN et LAGRANGE, rapporte un cas où l'autopsie d'une femme qui avait succombé à une intervention révéla la coïncidence de tumeurs du cerveau, de l'utérus, d'adénomes sébacés de la face et de phacomatose rétinienne.

BAU PRUSSAK observe le cas d'un garçon de 10 ans sans antécédents familiaux qui présente dès la 5^e année des crises jacksoniennes gauches, un adénome sébacé type Pringle. L'examen de l'œil droit montrait « avec une rétinite proliférante très prononcée, de petits tubercules dans les plis profonds de la rétine ».

L'observation de GUILLAIN et LAGRANGE (1934) tire son grand intérêt de l'association de ces deux caractères : syndrome d'hypertension intra-cranienne, d'une part, et phacomatose rétinienne de l'autre. Nous la rapportons *in extenso* aux formes évolutives, mais, nous rappelons ici en quelques mots son histoire. Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans qui présentait un adénome sébacé typique, une cécité progressive avec des signes d'hypertension intra-cranienne. La ponction lombaire mit en évidence une dissociation albumino-cytologique. L'examen oculaire montra « des pupilles en mydriase ne réagissant plus à la lumière. A l'ophthalmoscope, au niveau des deux papilles, existait un œdème par étranglement avec atrophie des vaisseaux. Cet œdème est étendu, peu saillant, capitonnant tout le pôle postérieur, un peu plus accusé à droite qu'à gauche. A droite, près de la papille existe une plage un peu saillante, d'aspect nacré, d'une dimension légèrement supérieure à celle d'un diamètre papillaire et entourée d'un semis de taches semblables nacrées type phacomatose de Van der Hoeve. »

La même année, VOGT rapporte un cas de phacomatose rétinienne d'aspect mûriforme, suivi pendant neuf ans. KUCHENMEISTER — cité par MESSINGER et CLARKE — rapporte une observation curieuse où les deux yeux étaient intéressés. L'examen anatomique montra des calcifications et, dans la

choroïde une formation osseuse. Les cellules étaient variées en forme et en grandeur. Il existait de nombreuses fibres gliales.

Puis, viennent les cas de GOTTLIEB et LAVINE, de JONG, CAROL et VAN HEUSDEN, MESSINGER et CLARKE. Dans certaines on note l'association de phacomatose rétinienne avec des troubles radiologiques ; la quatrième est un cas anatomo-clinique suivi d'une étude histologique des tumeurs rétiennes. L'intérêt de ces observations nous incite à les rapporter.

OBSERVATION DE GOTTLIEB ET LAVINE (1935).

Femme âgée de 23 ans, admise à l'hôpital pour des troubles mentaux. Aucun cas analogue dans la famille.

Antécédents personnels : accouchement laborieux, a commencé à marcher à l'âge de 3 ans 1/2. A partir de 3 ans a fait des attaques d'épilepsie qui ont disparu à l'âge de 10 ans. Dès la naissance, on a constaté la présence des taches rouges brunes, sur la nuque. Ces taches ont augmenté avec l'âge. Au point de vue du développement mental, il s'agit d'un cas d'arriération mentale complète, irritabilité et besoin de destruction.

Examen : femme, bien constituée, présente un adénome sébacé typique, une large tache pigmentée rouge sur la nuque et le crâne. Tache pigmentée d'1 à 2 mm. de surface sur les extrémités. La biopsie, au niveau de l'adénome, a montré qu'il s'agit de glandes sébacées avec péri-artérite chronique.

La radiographie montre un spina bifida de la région sacrée. La radiographie des extrémités, montre un épaississement périosté et une ostéoporose généralisée au niveau des métatarses, métacarpes et des phalanges. Certains os de la main montrent des plages raréfiées de quelques millimètres de diamètre (aspect de petits kystes).

La radiographie du crâne montre un épaississement de la table interne et externe. On constate des endroits qui paraissent plus condensés, et d'autres où l'os paraît raréfié. Selle turcique normale.

Examen ophtalmologique : le fond d'œil montre une zone ovale grise, bien limitée, légèrement surélevée dont la surface

est égale à la moitié de celle de la papille située dans la partie interne (nasale) de l'œil, occupant la position de trois heures. A la périphérie on remarque de nombreux capillaires qui pénètrent dans la tumeur. Il paraît exister une petite artériole allant de la papille à la tumeur. Pas de réactions inflammatoires.

Dans le fond d'œil gauche, il existe deux zones analogues beaucoup plus étroites, à trois et onze heures, sans rapport avec les vaisseaux. Par ailleurs, la papille et les vaisseaux paraissent normaux.

Les auteurs font remarquer que VAN DER HØVE a décrit de telles tumeurs mais sans rapport avec les vaisseaux. Aussi ils situent leurs cas entre la maladie de VON HIPPEL LINDAU où la tumeur est en rapport avec les vaisseaux, et les cas de phacomatose de BOURNEVILLE décrits par VAN DER HØVE.

DE JONG, en 1936, chez un enfant de huit ans avec adénomes sébacés, crises épileptiques, constate au fond d'œil « des taches sur le disque marginal avec des striations allant jusqu'à la rétine ». Il existait une lésion blanche sur-élevée avec une petite tache jaunâtre siégeant dans le champ temporal de la rétine.

OBSERVATION DE CAROL ET VAN HEUSDEN (1937).

Homme de 43 ans, qui a fait des crises d'épilepsie entre 12 à 30 ans. Débilité mentale. Incontinence d'urines.

Au point de vue cutané : adénome sébacé de la face. Au niveau du cou, de très nombreuses tumeurs grosses comme une tête d'épingle, de consistance molle, de coloration rouge brune. On retrouve les mêmes tumeurs au niveau des épaules et des organes génitaux. Sur le reste du corps, on constate des taches colorées disséminées.

A l'examen du fond d'œil : tumeur de la rétine droite.

Radiographie du crâne montre une opacification de la région ventriculaire.

OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE DE MESSINGER et CLARKE (1937).

Un italien, âgé de 20 ans, est admis dans le Service de Neurologie, au mois de mars 1935. à cause de crises convulsives fréquentes et sévères.

A partir de 4 ans, convulsions peu fréquentes jusqu'à ces deux dernières années. Depuis deux ans, les crises sont devenues plus fréquentes et plus sévères. A 14 ans, il est examiné à cause d'un adénome sébacé de la face confirmé par biopsie.

Urine et sang normaux. L'examen par les tests montre que l'enfant a un retard intellectuel de quatre ans. Deux semaines avant son admission, il a fait des crises épileptiques très sévères.

L'examen neurologique est entièrement négatif ; il existe des deux côtés du cou quelques petites taches pigmentaires et des tumeurs fibreuses cutanées.

Examen de l'œil : la pupille droite est plus grande que la gauche, les deux réagissent à la lumière. La vision de l'œil droit était réduite à 60 cm ; à gauche, la vision est normale. La papille droite était obscurcie par une masse blanche charnue, à surface nodulaire, en rapport avec les vaisseaux.

Antécédents héréditaires : le père du malade avait un adénome sébacé prouvé par biopsie et souffrait d'attaques particulières qui n'étaient pas d'épilepsie typique.

L'examen ophtalmoscopique montra des tumeurs de la rétine.

Autopsie : lésions typiques de sclérose tubéreuse comprenant de multiples tumeurs du cerveau, un rhabdomyome, un lipofibrome du rein avec adénome sébacé type Pringle. Dans l'œil droit, existait une tumeur blanchâtre de 3 mm. de diamètre qui recouvrait les 2/3 supérieurs et internes du disque optique.

Les préparations histologiques montrèrent que la tumeur couvrant le disque optique intéressait toutes les couches de la rétine et envahissait une portion du nerf optique. Dans la portion centrale de la tumeur existait une masse large et irrégulière qui était ossifiée ainsi que des concrétions calcaires. La surface de la tumeur était lisse sans bourgeons. A la périphérie de la tumeur, une fine couche de cellules tumorales s'étendait à la surface de la membrane limitante externe. Les cellules variaient beaucoup en forme et en grandeur, certaines étaient presque rondes, d'autres angulaires. Les limites des cellules étaient souvent indistinctes faisant penser à un syncytium. On y voyait

également des cellules multinucléées avec 2 à 5 noyaux. Les préparations faites à l'acide phospho-tungstique permirent de découvrir des fibres courtes dans le prolongement des plus grandes cellules.

Nous signalerons encore les cas de KVEIN et ceux plus plus récents de WALSH, KOCH et BRUNSTING.

KVEIN, en particulier, analyse 3 cas où, aux formations tumorales rétiniennes, s'ajoutaient des altérations radiologiques dans le cerveau et le système osseux. Dans les 3 cas existaient au niveau de la rétine des formations tumorales en rapport avec les vaisseaux, associées à quelques petites taches blanchâtres et peu saillantes.

Nous rappellerons pour terminer le cas de notre malade dont l'examen oculaire a été fait par le Professeur agrégé G. RENARD. A un premier examen, l'œil droit était normal, l'acuité visuelle 10/10^e à gauche, il existait une petite formation kystique située au bord du disque papillaire du côté temporal. Cette formation saillante de 2 dioptries environ recouvrait légèrement celle-ci. Sa coloration est blanche, légèrement ardoisée.

Six jours plus tard, à un nouvel examen, on pouvait constater que si la formation kystique ne s'était pas modifiée, une nouvelle lésion était visible ; il s'agissait d'une tache blanc-jaunâtre, d'un diamètre papillaire, peu saillante, située au-dessus de la macula de l'œil gauche, près des vaisseaux temporaux supérieurs. Une artériole pénètre et disparaît dans cette tache qu'une vésicule semble englober dans son bord, et il existe une toute petite hémorragie au point où la veine sort de la tache (cf. planche ci-contre). Plusieurs examens pratiqués depuis, n'ont montré aucune modification. Cependant le dernier examen a mis en évidence, en un autre point de la rétine de ce même œil gauche, une petite plage qui semble se décolorer, si bien que nous nous demandons si une nouvelle lésion ne va pas se manifester.



FIG. 5. — Phacomatose rétinienne de van der Hæve.
Aspect ophtalmoscopique du fond de l'œil gauche.

*Observation R. Garcin, G. Renard, S. Huguet et P. Caron.
Revue Neurologique, 1939 (loc. cit.)*

(Cliché que nous devons à l'obligeance de MM. Masson et C^{ie}).

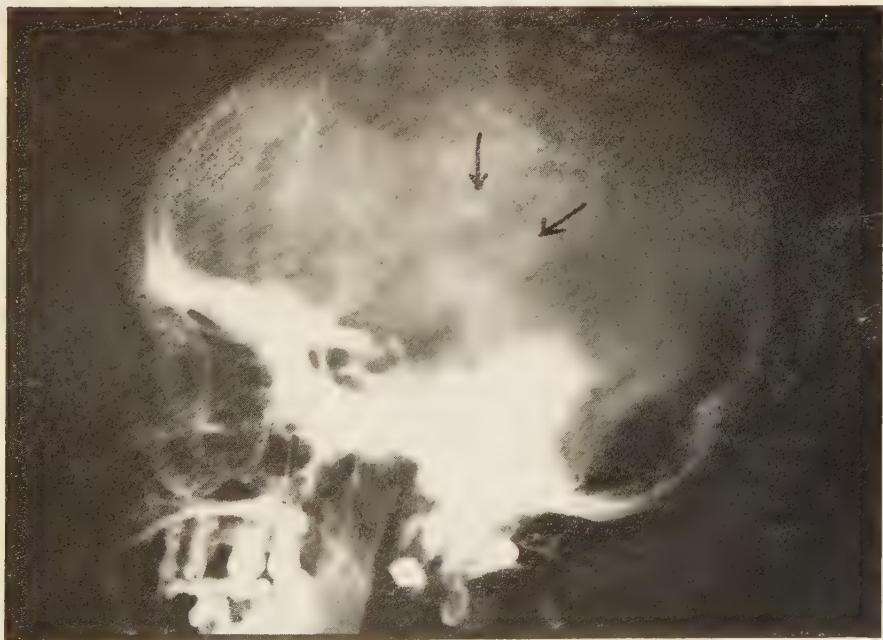


FIG. 6. — Radiographie du crâne, pour montrer les calcifications
nodulaires intra-crâniennes (inédite).

Observation R. Garcin, G. Renard, S. Huguet et P. Caron.

Discussion pathogénique.

Pour VAN DER HOEVE, les tumeurs de la rétine sont constituées de neurocytes non différenciés ou de glio-neurocytes. SCHOB croit que ces tumeurs peuvent se rapprocher des autres tumeurs gliomateuses et trouvent leur origine dans les fibres nerveuses qui normalement contiennent des cellules gliales.

FERIZ les considèrent comme semblables à celles que l'on voit dans le cerveau, provenant d'une formation atypique du tissu neuroglial.

Valeur de la phacomatose rétinienne.

Il n'est pas nécessaire qu'un malade montre tous les symptômes de la maladie de Bourneville à la fois. Le fait que l'affection est hérédofamiliale est de la plus haute importance. Dans le cas de la famille H., — étudiée aux formes hérédofamiliales — rapporté par VAN BOUWDIJK BASTIAANSE, VAN DER HOEVE a trouvé au fond d'œil des taches blanchâtres, mais pas de tumeurs. Une des filles était — à part quelques nævi et fibromes — tout à fait saine et normale, mais présentait dans un œil amblyope une petite tumeur rétinienne absolument typique.

« Je n'ai pas hésité dit VAN DER HOEVE, à faire le diagnostic de maladie de Bourneville, malgré le seul symptôme, car cette fille faisait partie d'une famille dont presque tous les frères et sœurs étaient atteints de cette maladie. »

C'est après ces premières observations que l'examen du fond d'œil fut pratiqué couramment chez tous sujets présentant quelques symptômes rappelant la maladie de Bourneville. La constatation d'un seul symptôme associé à d'autres signes de la même série, prend une importance capitale.

Cependant, la phacomatose rétinienne est loin d'être constante. Dans la série de CRITCHLEY et EARL, sur 29 cas,

il existait une seule observation avec une tumeur rétinienne.

Rapports avec les autres phacomatoses.

A. — *Phacomatoses de Von Hippel-Lindau.*

Ici le diagnostic différentiel d'avec la phacomatose de Bourneville est facile. Le fond d'œil montre la présence de kystes et d'angiomes, ou des parties avec des vaisseaux très nombreux et une prolifération du tissu glial. La valeur de cette phacomatose rétinienne est aussi grande, sinon plus, que celle de la maladie de Bourneville.

B. — *Phacomatoses de Recklinghausen.*

La maladie de Recklinghausen présente également des tumeurs de la rétine et de la papille. Ces tumeurs sont pour la plupart analogues aux tumeurs de la phacomatose de Bourneville, situées dans la même couche rétinienne et formées des mêmes cellules et fibrilles. La différence est basée sur ce fait qu'il existe toujours une partie montrant de gros vaisseaux et ressemblant aux tumeurs rétiniennes de la maladie de von Hippel-Lindau.

POUR VAN DER HOEVE « les altérations intra-oculaires dans la phacomatose de Recklinghausen semblent former un pont entre celles de Bourneville et de von Lindau. »

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CAS DE PHACOMATOSES RÉTINIENNES
JUSQU'ICI RAPPORTÉS.

	Années	Nombre de cas
VAN DER HOEVE.....	1921	6
KNUD-KRABBE.....	1922	1
SCHOB.....	1925	1
OVERBASCH.....	1926	1
NITSCH.....	1927	1
VON HERRENSCHWAND.....	1929	1

FERIZ	1930	1
SALOM.....	1932	5 (2 douteux)
CRITCHLEY et EARL.....	1932	1
BAU-PRUSSAK	1933	1
VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE.....	1933	3
BORREMANS, VAN BOGAERT.....	1933	1
LEY	1933	1
KUTCHENMEISTER.....	1934	1
GUILLAIN et LAGRANGE.....	1934	1
VOGT.....	1934	1
GOTTLEIB et LAVINE.....	1935	1
RINTELEN.....	1935	1
DE JONG	1936	1
STORCHEIM et TAUBE.....	1936	1
KVEIN	1937	1
CAROL et VAN HEUSDEN.....	1937	1
MESSINGER et CLARKE.....	1937	1
WALSH et BLOCH.....	1938	1
GARCIN, RENARD, Mlle HUGUET et CARON.	1939	1
Total.....		<u>36</u>

Dans 9 cas, le phacome siégeait au niveau de la papille (cas de VAN DER HOEVE, KNUD-KRABBE, NITSCH, BAU-PRUSSAK, LEY, KUTCHENMEISTER, RINTELEN, MESSINGER et CLARKE, GARCIN, RENARD, Mlle HUGUET et CARON).

Dans 6 cas, l'étude histologique a pu être pratiquée (VAN DER HOEVE, SCHOB, FERIZ, KUTCHENMEISTER, MESSINGER et CLARKE).

Les Calcifications intra-craniennes

Étude radiographique et encéphalographique.

Les constatations *nécropsiques* avaient permis de connaître les lésions typiques de sclérose tubéreuse localisées au niveau des circonvolutions cérébrales et dans les parois ventriculaires. Ces lésions circonscrites étaient dures au toucher. Cependant la plupart des observations avec vérification anatomique, ne parlent pas de calcifications au niveau des nodules tubéreux.

BRUNSHFIELD et WYATT paraissent avoir été les premiers à trouver de petites concrétions calcaires au niveau des nodules ventriculaires. MESSINGER et CLARKE en signalent même au niveau d'une tumeur du fond d'œil.

Il semble que ces formations calcaires soient surtout le fait de formes évolutives avec gliome et spongioblastome. Nous citerons en particulier les cas de SCHUSTER, KAUFFMANN et FISCHER, MANCA et SCARZELLA, PENNACHIETTI que nous détaillons plus loin (p. 67), mais précisons que dans ces cas la calcification est une trouvaille anatomique. Dans l'observation de LHERMITTE, la tumeur, qui était un spongioblastome, présentait de véritables blocs calcaires, mais, de plus, comme dans d'autres observations, elle était visible à la radiographie. Nous y insisterons dans ce chapitre,

Les rares cas de calcifications cérébrales de la sclérose tubéreuse posent le diagnostic de toute calcification intra-cranienne. Et cette cause a son importance aussi bien pour les cliniciens que pour les radiologistes. Ces examens radiographiques et encéphalographiques ont permis de faire des

constatations suffisamment démonstratives pour étayer encore dans certains cas le diagnostic de sclérose tubéreuse et surtout des nodules para-ventriculaires.

Signes radiographiques.

Ils se traduisent avant tout par des masses calcifiées, plus ou moins importantes, corticales parfois mais plus souvent juxta-ventriculaires.

En 1930, CORNIL et KISSEL publient un cas de sclérose tubéreuse vraisemblable, associé à une puberté précoce où la radiographie montrait l'existence d'une tache de la dimension d'une pièce de 1 fr., située dans la région temporale et de situation superficielle. Les auteurs insistent sur ce fait que cette tache ne peut correspondre topographiquement à l'épiphyse, mais à une place nettement localisée dans la région cortico-temporale.

BYCHOWSKI, en 1931, rapporte le cas d'un homme de 22 ans qui présentait, un adénome sébacé type Pringle avec des antécédents de crises convulsives dans l'enfance. Son état psychique paraissait normal. La radiographie du crâne montrait « une selle turcique élargie dans tous les sens, les os paraissaient amincis. Les apophyses clinoides antérieures et postérieures étaient petites et atrophiées. Il existait de nombreux foyers calcifiés dans la région du cortex ».

Quelques années plus tard, en France, LHERMITTE, HEUYER, et Mlle VOGT publiaient un cas de spongioblastome associé à une sclérose tubéreuse. Cette observation, que nous rapportons plus loin en détail montrait à l'examen radiographique « un crâne augmenté de volume, sans aspect cérébriforme. Dans la région paraventriculaire, on percevait une ombre elliptique de la grandeur d'une petite amande, donnant l'impression d'une tumeur calcifiée ».

Nous rapporterons l'observation de MAC-DONALD dont les signes radiologiques furent aussi confirmés par l'examen anatomique.

OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE DE MAC-DONALD (1935).

Enfant arriéré, de 7 ans 1/2. Depuis l'âge de 3 ans, présente des secousses pendant son sommeil qui ont été considérées par le Dr GRIEVE comme des attaques d'épilepsie. Dans les dix derniers mois, a fait des crises de céphalée avec vomissements, soubresauts et torpeur. Présentait un adénome sébacé de la face.

Antécédents héréditaires : père et mère neurasthéniques. Trois frères étaient dans une maison d'aliénés.

Radiographie : calcification circulaire de 2 cm. 5 de diamètre un peu en avant du centre du crâne et un peu à gauche de la ligne médiane. La selle turcique, les apophyses clinéoïdes et les autres parties du crâne étaient normales. Le fait de se trouver à cette distance de la région supra-sellaire était contraire à l'idée d'un bourgeon crano-pharyngé qui est une cause fréquente de calcification intra-cranienne chez l'enfant.

Evolution : attaques d'épilepsie, coma et mort.

Autopsie : Cerveau, hydrocéphalie interne. Dans le ventricule latéral gauche et au niveau des circonvolutions cérébrales existaient de larges surfaces de sclérose. Ces zones de sclérose étaient très dures et variaient de la taille d'une petite amande à celle d'une grosse noix. Leur distribution sur le cortex était irrégulière. Les plus évidentes siégeaient dans la région fronto-pariétale gauche juste en avant de la scissure de Rolando et au sommet du lobe temporal gauche. Une section horizontale du cerveau montra ce même processus de sclérose qui consistait en de larges saillies dans le ventricule latéral du côté opposé avec des calcifications. Dans plusieurs tumeurs corticales, la distinction entre la substance blanche et grise était très difficile à apprécier.

Les reins, quoique de taille normale, étaient farcis de nodules blancs variant de la taille de celle d'un grain de millet à celle d'un petit pois. Histologiquement, chaque nodule montrait une structure fibromateuse ou plus exactement fibro-myomateuse.

BABONNEIX, BRISSOT, MISSET et DELSUC en 1936 rapportèrent un cas de sclérose tubéreuse, repris par MIQUEL dans sa thèse sur les *Manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse*. Il s'agissait d'un enfant de 6 ans qui présentaient à la radiographie « De face la silhouette de la tête se présente avec les apparences d'une symétrie parfaite. De

profil, le prognathisme est manifeste. La base ne présente pas de particularité à retenir. La selle turcique est normale. La couche optique est large, sauf en un point situé dans la partie antérieure de la ligne interpariétale. Cet épaississement déborde peu au delà de la région médiane et semble s'accompagner d'un certain degré d'incrustation de la faux du cerveau. La teinte générale de l'ensemble de la voûte n'est pas homogène. Des zones claires arrondies alternent avec des plages opaques, donnant à l'ensemble un aspect floconneux sur lequel, cependant, on distingue les empreintes vasculaires bien tracées et les sutures nettes en situation normale. Le fait remarquable est la présence d'un certain nombre de petites taches *qui paraissent traduire la présence de nodosités assez denses*. Trois d'entre elles distantes d'un centimètre, se rangent suivant une ligne courbe, parallèle à la ligne sagittale et à 7 cm. au-dessous de celle-ci. Une quatrième se trouve à 2 cm. 7 au-dessus de l'intervalle des clinoides antérieures et postérieures. D'autres se détachent dans la région frontale. Certaines peuvent être considérées comme assez profondes : On trouve en effet en vue frontale, des projections situées à environ 3 cm. de la paroi ».

En 1936 DE JONG note également des calcifications intracrâniennes (cf. page 61) et en 1937, CAROL et VAN HEUSDEN rapportent une observation de sclérose tubéreuse typique où la radiographie montrait une opacification de la région ventriculaire.

La même année, KVEIM publie 3 cas de sclérose tubéreuse avec phacomatose rétinienne et troubles radiologiques non seulement au niveau du crâne, mais aussi, — et c'est un fait à noter — au niveau des extrémités des mains et des pieds. Le 1^{er} cas est l'observation d'une jeune fille de 13 ans qui présentait des antécédents d'épilepsie familiale. Le syndrome de Bourneville était là à peu près au complet : adénome sébacé, crises d'épilepsie dans l'enfance, léger retard intellectuel. *La radiographie du crâne montrait une ombre dans la région pariéto-frontale. L'examen stéréoscopique situait cette ombre à la limite de la table interne et des méninges.* Il existait un spina bifida. La radiographie des mains met-

tail en évidence des zones kystiques des phalanges avec réaction du périoste. La deuxième observation est encore plus démonstrative. La radiographie du crâne montrait des formations calcaires au niveau du cortex avec réaction du périoste de la table interne. *Il existait en plus au niveau du ventricule latéral droit une petite formation calcaire grosse comme un pois.* Au spina bifida s'ajoutait également des troubles radiologiques des métacarpes de même nature que dans le 1^{er} cas.

Le 3^e cas est semblable au second montrant également *des formations calcaires au niveau du cortex et des ventricules latéraux.*

Nous rappellerons pour terminer l'examen radiographique de notre malade qui montre de profil (surtout sur le profil gauche) plusieurs tâches calcifiées très nettes, de situation profonde, comme le cliché de face le prouve, nodules para-ventriculaires autant que la topographie permet de l'affirmer (planche 3, page 50).

Dans l'ensemble, la radiologie paraît donc bien montrer des calcifications soit corticales soit plus souvent encore profondes et para-ventriculaires. L'encéphalographie vient préciser davantage l'aspect et la position exacte des lésions.

Encéphalographie.

L'encéphalographie, chez les malades soupçonnés d'être porteurs d'une sclérose tubéreuse, a pu mettre en évidence, dans quelques cas seulement, des lésions faisant saillie dans les ventricules latéraux les déformant plus ou moins et a permis de localiser et de délimiter certaines tumeurs gliomateuses associées à la sclérose tubéreuse.

STEWART et BAUER rapportent un cas considéré comme sclérose tubéreuse, malgré pourtant l'absence d'adénome sébacé et de tumeurs viscérales, et dont l'encéphalographie montrait des ventricules latéraux dilatés, mais aucune masse ne faisait saillie dans les ventricules.

En 1935, RALPH et DRAKE publièrent l'observation d'un garçon de 12 ans, qui présentait des crises épileptiques avec un certain retard mental, mais sans adénomes sébacés ni

phacomatose rétinienne. L'encéphalographie montra trois petites masses calcifiées dans la région occipitale gauche et un noyau calcifié à droite. Le III^e et le IV^e ventricules, ainsi que l'aqueduc, paraissaient normaux.

La même année, BERKWITZ, NATHANIEL, RIGLER et MINNÉAPOLIS rapportent un cas qui serait d'un intérêt capital s'il n'y manquait l'adénome sébacé de la face.

Il s'agit d'une fille dont les antécédents héréditaires épileptiques sont nettement marqués. A la naissance, elle présentait un bec-de-lièvre. Elle commença des crises épileptiques à l'âge de 3 mois. A l'âge de 3 ans, ne pouvait ni marcher ni parler. Une encéphalographie pratiquée à cette époque montra « une déformation bizarre des ventricules latéraux avec, en arrière, quatre masses faisant saillie dans la lumière. Celles-ci paraissaient naître des parties supérieure, latérale, inférieure et postérieure des ventricules. Leur aspect faisait penser à de nombreuses tumeurs en rapport étroit avec le ventricule ». Deux ans après, un nouvel examen fut pratiqué. Il n'y avait aucun changement apparent des ventricules. Les nodules tumoraux paraissaient être de la même grandeur et dans la même position qu'au premier examen.

Cette observation est considérée par les auteurs comme un cas authentique de sclérose tubéreuse. Sans doute nous retrouvons les manifestations nerveuses de la maladie de Bourneville, à savoir l'épilepsie et le retard mental. L'absence d'adénome sébacé ne permet pas d'éliminer le diagnostic de sclérose tubéreuse car nous savons que cette manifestation cutanée n'est pas absolument constante et que sa date d'apparition peut être retardée jusqu'à la puberté. Pour ces auteurs, l'apparence de tumeurs se projetant dans la lumière des ventricules est unique et peut représenter un signe pathognomonique de sclérose tubéreuse.

Beaucoup plus intéressantes sont les observations de KVEIM, DE JONG.

Dans le premier cas de KVEIM où il s'agissait, comme nous venons de le voir, d'une sclérose tubéreuse, avec tout le syndrome de la maladie de Bourneville la ventriculogra-

phie mettait en évidence dans les deux ventricules latéraux, surtout à gauche, des noyaux calcaires.

Nous rapporterons l'observation de DE JONG d'une grande richesse symptomatique.

OBSERVATION DE DE JONG (1936).

C. G..., enfant de 8 ans, entre à l'hôpital pour déficit mental. Retard à la parole et à la marche, peu de progrès à l'école.

Pas d'antécédents familiaux.

Antécédents personnels : à 1 an, convulsions. Depuis cette date fait des crises à chaque poussée fébrile. A 4 ans, éruption de la face qui augmente graduellement d'intensité. Le malade se développait bien au point de vue physique, mais a toujours présenté un retard mental.

Au niveau de la figure, des éléments rouges-brunâtres disséminés en forme de papillon de chaque côté de la racine du nez et dans la région naso-labiale. Les lésions étaient érythémateuses et variaient de la taille d'une tête d'épingle à la taille d'une lentille. Les unes étaient molles, peu surélevées, d'autres confluentes. Dans la région lombaire et sacrée des lésions un peu différentes. Quelques polypes non pédiculés. Il y en avait trois petits, irréguliers, avec une aréole dépigmentée dans le dos, un sur la fesse et la hanche droite. Il existait également quelques nodules dans le pli interglutéal.

L'examen médical ne montre aucune autre anomalie.

Fond d'œil : taches sur le disque marginal avec des striations allant jusqu'à la rétine. Il existait une lésion blanche surélevée avec une petite tache jaunâtre siégeant dans le champ temporal de la rétine. Pas de lésions inflammatoires, les vaisseaux étaient normaux.

Examen neurologique : exagération des réflexes tendineux, surtout à gauche. Signe de Babinski du même côté. Signe d'Oppenheim bilatéral. Aucun trouble cérébelleux. Dysarthrie. Maladresse dans ses actes. L'examen mental montra un quotient d'intelligence de 48 %. Il était particulièrement défaillant pour le test de la mémoire, de la compréhension et de l'adresse manuelle.

Examen de laboratoire : urines et sang normaux.

Cuti-réaction négative.

Liquide céphalo-rachidien : taux d'albumine de 38 mm. par 100 cm³. La réaction à l'or colloïdal fut 0111100000.

Radiographie du crâne : *multiples dépôts de calcium dans le tissu cérébral, des deux côtés, mais avec prédominance à droite. Ils étaient situés à la limite supérieure du 3^e ventricule et au-dessus de la fosse pituitaire. La plus grosse des calcifications était de 6 mm. 2 de diamètre. Pas de signes d'hypertension intra-cranienne.*

Encéphalographie : le ventricule latéral droit est plus large que le gauche. Il y avait une prolifération de tissu sur le plancher de chaque ventricule latéral s'étendant en arrière de la région du foramen de Monro, ainsi que sur la partie postérieure de chaque ventricule latéral. Le plus large des dépôts calcaires paraissait être dans la région du foramen de Monro droit. Un petit nodule arrondi contenant une calcification faisait saillie dans la moitié supérieure du 3^e ventricule. L'aqueduc et le 4^e ventricule ne paraissaient pas anormaux.

Jusqu'à présent ces observations de sclérose tubéreuse avec encéphalographie sont trop peu nombreuses pour en tirer des arguments formels, mais il semble que cet examen plus approfondi par la suite, donnera des renseignements plus précis, tant pour le diagnostic évolutif (spongioblastome calcifié) que pour la pathogénie de l'affection.

LHERMITTE a pu dire très justement : « La constatation d'une ombre intra-cranienne dans la maladie de Bourneville-Brissaud, peut être considérée aujourd'hui comme une indication de la calcification possible d'un gliome développé dans la région juxta ou para-ventriculaire ».

Manifestations viscérales.

Elles ont sans doute une importance capitale par leur constatation nécropsique, elles auraient plus de valeur, si leur constatation clinique était davantage possible. En réalité, ces constatations ne sont trop souvent que du domaine de la vérification anatomique.

Nous avons cependant quelques observations significatives où la constatation de troubles cliniques pendant la vie put faire soupçonner une tumeur en relation avec une sclérose tubéreuse, tumeur qui fut vérifiée anatomiquement (cas de VOGT, SCHUSTER). Ces manifestations viscérales ont été constatées dès le début de l'étude de l'affection. Les premières observations relatent toutes des cas où la sclérose tubéreuse cérébrale était associée à d'autres troubles. Comme les adénomes sébacés, les manifestations viscérales ne furent pas rattachées au syndrome de Bourneville. Progressivement la fréquence et parfois même la prédominance de ces troubles viscéraux attirèrent l'attention et permirent de reconnaître la valeur de tels troubles non seulement du point de vue clinique, mais histo-pathogénique. VOGT a eu le mérite d'en montrer l'importance. L'idiotie et l'épilepsie ne suffisent pas. « Pour poser le diagnostic de sclérose tubéreuse, il faut d'autres symptômes à savoir des formations tumorales au niveau de la peau, des reins ou du myocarde ». Ces manifestations viscérales atteignent surtout :

A. Le rein,

B. Le cœur,

C. Plus rarement l'estomac (cas de VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE).

A. — Les tumeurs rénales.

BOURNEVILLE les avait constatées et nous ne rapporterons pas sa première observation déjà citée, où à la sclérose hypertrophique du cerveau, à l'adénome sébacé s'associaient des tumeurs des reins. « A la surface du rein droit, trois masses blanchâtres, mamelonnées, dures, formant une saillie de 3 à 5 mm. : l'une a le volume d'une noisette, une autre celui d'une noix ; on trouve de plus une quinzaine d'autres petits noyaux disséminés sur les deux faces du rein et non saillant. A la coupe, ces masses principales ont l'aspect de tissu cancéreux. Le rein gauche offre des lésions semblables, mais en moins grande quantité ».

Depuis cette première observation, de nombreux cas de sclérose tubéreuse ont montré la coexistence de tumeurs rénales. Citons l'observation de BOURNEVILLE et BONNAIRE où nous retrouvons le syndrome de la maladie de Bourneville : épilepsie, idiotie, adénomes sébacés et tumeurs rénales bilatérales.

SAILER, cité par BABONNEIX, rapporte le cas d'une sclérose tubéreuse avec « de nombreuses tumeurs du rein droit dont la principale à 7 cm. de diamètre et petites tumeurs du rein gauche. En plus des noyaux duodénaux de signification mal déterminée ». SCARPATETTI, UGOLOTTI ont rapporté également des cas de tumeurs rénales. Ces tumeurs rénales sont fréquentes.

— D'après BIELCHOWSKY, 41 fois sur 71 cas.

— D'après BABONNEIX, 50 % des cas.

— D'après CRITCHLEY et EARL 80 %.

Elles sont fréquemment associées à d'autres tumeurs viscérales, en particulier à des tumeurs cardiaques et à des malformations congénitales. Nous les étudierons séparément.

Dès maintenant nous signalerons les principaux cas d'association de tumeurs cardiaques et rénales (BOURNE-

VILLE et BRISSAUD, CESARIS-DEMEL, UGOLOTTI, HORNOWSKI et RUDZKI).

Manifestations cliniques.

Elles peuvent se manifester :

- soit sous forme de tumeur obligeant à intervenir chirurgicalement (BERG) ;
- soit sous forme d'albuminurie ou hématurie (VOGT, SHUSTER).

B. — Les tumeurs cardiaques.

Observées par de nombreux auteurs (CÉSARIS-DEMEL, UGOLOTTI, ABRICOSOFF, HORNOWSKI et RUDZKI, O'FLYM et MACKAY, RASO) elles purent être soupçonnées secondairement par des troubles cardiaques divers. Dans le cas de HOWARD-FABING, existait une irrégularité cardiaque avec troubles à l'électrocardiogramme. Cliniquement on avait pensé à une fibrillation auriculaire mais « l'électrocardiogramme montra une contraction prématurée de l'oreillette avec réponse ventriculaire aberrante ».

C. — Tumeurs mixtes de l'estomac.

Le seul cas rapporté dans la littérature est de VAN BOUW-DIJK BASTIAANSE. Il s'agit d'une famille dans laquelle existait de nombreux cas de sclérose tubéreuse. Le père avait été opéré d'une tumeur mixte de la grosseur d'une pomme constatée histologiquement. Il était encore en vie dix ans après et ne présentait aucune anomalie. Nous rapporterons le cas de cette famille aux formes hérédo-familiales.

Malformations congénitales.

Diverses malformations ont été signalées.

Dans un cas de BOURNEVILLE et BRISSAUD, il existait plu-

sieurs malformations : persistance du trou de Botal, absence du tronc brachio-céphalique, rétrécissement considérable de l'infundibulum pulmonaire du ventricule droit.

Nous relevons dans d'autres observations :

- Epaissement de la valvule tricuspide (HORNOWSKI et RUDZKI).
- Spina bifida (HARTDEGEN, GOTTLIEB et LAVINE, KVEIM).
- Syndactylie (Cas 24 de CRITCHLEY et EARL).
- Double bassinot du rein droit (HOWARD-FABING).
- Rein polykystique (COOK et MEYER).
- Bec de lièvre (BERKWITZ).
- Malformations dentaires (BREMER).
- Oreilles malformées, asymétriques, décollées, doigt surnuméraire (CRITCHLEY).

CRITCHLEY considère ces dernières malformations ainsi que la « main de singe » comme des stigmates de dégénérescence qui se voient dans les cas les plus graves.

Formes évolutives.

L'évolution de la sclérose tubéreuse est progressive avec parfois des périodes de rémission plus ou moins longues — 7 ans dans le cas 24 de CRITCHLEY et EARL. — En général le malade atteint de sclérose tubéreuse meurt relativement jeune. Les premiers cas qui furent publiés se rapportaient à des enfants de 2 à 15 ans. La maladie serait d'autant plus évolutive qu'elle se manifesterait plus tôt. CRITCHLEY émet l'idée d'un rapport entre les lésions cutanées d'une part, et les troubles neurologiques de l'autre. Plus les troubles cutanés seraient importants, moins il y aurait de manifestations neurologiques sous forme d'épilepsie et de déficit mental.

Deux modes de terminaison sont classiques, depuis le début de la description de la sclérose tubéreuse.

1° L'état de dénutrition associé au déficit mental aboutit à la cachexie avec complications pulmonaires ;

2° Progressivement, les crises d'épilepsie augmentent en fréquence et en intensité pour aboutir au status-épilepticus. Des observations montrent cependant de nombreux cas de sclérose tubéreuse chez des adultes de plus de 30 ans. Nous signalerons en particulier les cas de Pozzi, JANSSENS-KOENEN, VAN BOGAERT. Notre malade a 30 ans et mène une vie normale.

Récemment, on a insisté sur des formes avec syndrome d'hypertension intra-cranienne faisant porter le diagnostic de tumeur cérébrale. Ces manifestations tumorales se traduisent parfois par des signes de localisation, mais en règle les signes sont assez diffus.

La constatation anatomique de gliome, spongioblastome, ou neurinome central associés aux nodules hypertrophiques de la sclérose tubéreuse posent plusieurs problèmes histopathogéniques ?

Nous distinguerons seulement au point de vue schématique :

- des formes avec gliomes et spongioblastomes ;
- des formes avec neurinome central ;
- des formes avec hypertension intra-cranienne sans vérification anatomique ;
- des formes associées à un syndrome de macrogénitosomie.

1° Formes avec gliomes.

BIELCHOWSKY, en 1914, considérait les lésions de sclérose tubéreuse comme une prolifération néoplasique des éléments gliaux. Pour lui, le processus néoformatif était à l'origine même de la sclérose tubéreuse.

La même année, SCHUSTER rapporta dans la sclérose tubéreuse, un cas de gliome vérifié anatomiquement. KAUFFMANN et FISCHER — cités par MIQUEL — publièrent également un cas typique de cette association avec autopsie. MAC-CONNELL observa un cas où il s'agissait d'une fille de 8 ans, qui présenta des signes d'hypertension intra-cranienne. A l'autopsie, on constata des lésions typiques de sclérose tubéreuse associée à un gliome de la grosseur d'une noix situé à la partie postérieure du III^e ventricule.

Enfin, il faut signaler les cas tous récents de MANCA et SCARZELLA et de PENNACHIETTI. Nous croyons intéressant de rapporter quelques-unes de ces observations.

OBSERVATION DE SCHUSTER (résumée), 1914.

Sujet de 16 ans. A partir de 12 ans, céphalée, vomissements survenant par accès, tendances syncopales, pas de signes de localisation. Stase papillaire bilatérale. Adénome sébacé. Aucune autre modification cutanée.

Mort au cours d'une crise épileptoïde atypique.

Autopsie : le cerveau est augmenté de volume. Petites masses mal limitées, pâles, plates ou saillantes, disséminées avec prédominance sur la région frontale. Ventricules latéraux augmentés de volume. Au niveau de la paroi externe du ventricule latéral droit, masse tumorale saillante du volume d'un pruneau, à laquelle font suite de nombreuses petites tumeurs. Les parois des ventricules sont parsemés de petits nodules. Ependymite granuleuse.

Histologie : aspect de sclérose tubéreuse typique avec notamment de « grandes cellules ». La tumeur principale est un gliome dans lequel les fibres font presque entièrement défaut. Nombreuses cellules à protoplasme homogène et à noyaux multiples. Les petites tumeurs et les nodules sont formés de fibres gliales fines, en rapport intime avec les vaisseaux ; ils présentent des dépôts calcaires, mais on constate aussi des cellules ressemblant aux éléments de la grande tumeur gliale.

L'auteur considère cette observation comme un cas de transition entre la tumeur cérébrale commune et la sclérose tubéreuse.

OBSERVATION DE HAUFFMANN et FISCHER (résumée)
(citée d'après MIQUEL).

Il s'agit d'un homme de 24 ans présentant les signes cliniques d'une tumeur cérébrale : céphalée, troubles visuels avec stase papillaire, de plus, paralysie faciale droite.

Pas de troubles intellectuels. Adénome sébacé. A la surface de la peau et surtout vers la nuque et sur le visage, on remarque un grand nombre d'élevures et de polypes minuscules.

Autopsie : sclérose tubéreuse du cortex cérébral et des ventricules latéraux. Il existe des grosses tumeurs, l'une comme une noix, l'autre comme une noisette. L'aspect histologique de ces formations est identique à celui des nodules ventriculaires. Grosses cellules ayant l'aspect de cellules ganglionnaires, fibres gliales peu nombreuses avec calcifications. Il existait de multiples tumeurs rénales.

OBSERVATIONS DE MANCA ET SCARZELLA (1936).

Première observation.

Il s'agit d'une fillette de 9 ans, sans antécédents familiaux. Bien portante, puis un mois et demi avant sa mort présente les signes de méningite qu'on diagnostique tuberculeuse. Cependant l'absence de fièvre et surtout l'examen du liquide céphalo-rachidien et de l'adénome sébacé infirment ce premier diagnostic.

Examen anatomique: (cerveau) au niveau des circonvolutions, des nodules du volume d'une noisette. Dans les cavités ventriculaires existent de nombreux nodules isolés ou réunis formant de gros mamelons du volume d'un haricot.

Au niveau de l'hémisphère gauche, vers le pôle frontal, on voit un noyau d'aspect tumoral de la grosseur d'un œuf de pigeon.

Reins : nombreux nodules sur la capsule, de la dimension d'un grain de poivre.

L'examen histologique de ce cas fut rapporté à la suite de la deuxième observation.

Deuxième observation.

Jeune homme de 19 ans. Rien de particulier dans les antécédents familiaux. Le début de la maladie a été progressif, à l'âge de un an à peine, se développe une paralysie du membre inférieur droit, d'origine centrale probable, non précédée de fièvre.

Psychisme et état normal. Bien portant jusqu'à 16 ans, époque où surviennent des céphalées avec vomissements. Les céphalées empirent progressivement, diminution de l'acuité visuelle.

Présence d'une irritation méningée. Examen du fond de l'œil : stase papillaire.

La radiographie du crâne révèle une accentuation des impressions digitales, surtout de la région frontale, une notable déhiscence de la suture coronaire, une faible augmentation de la selle turcique qui conserve une forme régulière.

Peu après son entrée, crise convulsive à type tonico-clonique, tombe dans un état d'assoupissement qui se termine par la mort.

Diagnostic : tumeur cérébrale.

Examen anatomique : sclérose tubéreuse et gliome à siège surtout périventriculaire. Atrophie du faisceau pyramidal droit de la moelle épinière. Hypotrophie musculaire du membre inférieur droit.

Examen histologique des deux cas :

Au niveau des nodules corticaux : prolifération intense de la glie avec bouleversement complet de la structure normale. Grosses cellules atypiques.

Au niveau des parois ventriculaires : nombreux nodules à siège sous-épendymaire présentant des granulations calcaires.

Au niveau des tumeurs : premier cas : l'aspect histologique est celui d'un gliome astrocytaire fibrillaire, structure fasciculée, formations en faisceaux de cellules allongées.

Le tissu tumoral infiltre la substance nerveuse voisine, se portant parfois en contact avec les nodules sous-épendymaires à tel point qu'il n'est pas possible de distinguer la prolifération gliale néoplasique de celle constituée dans les nodules de sclérose tubéreuse.

2° CAS : structure semblable à la première, un peu plus variée, assez diffuse.

Au niveau des reins : tumeurs mixtes.

Au niveau des nodules cutanés : tissu conjonctif fasciculé, revêtu superficiellement par un épithélium cutané avec de rares papilles et d'abondantes glandes sébacées.

OBSERVATION DE PENNACCHIETTI (1936).

Garçon de 7 ans, muet, manifestant ses besoins par des gestes. A un an, il eut des convulsions.

A 2 ans, il ne parlait pas encore, présente parfois brusquement de la rigidité pendant dix minutes avec des crises oculogyres.

A l'examen : mouvements choréo-athétosiques et des secousses cloniques aux membres supérieurs.

Trois mois après son entrée, il accuse brusquement une douleur profonde et violente au membre inférieur gauche. Le lendemain s'ajoutent des phénomènes paralytiques à la jambe et au bras gauches.

Mort brusque, deux jours après.

Autopsie : au niveau des circonvolutions, nombreuses zones

scélérosées, un peu surélevées et de couleur blanchâtre. A la coupe, néoformation occupant la cavité du ventricule latéral droit, semblant se continuer avec le tissu nerveux sain, sans ligne de démarcation particulière, avec nombreuses granulations sous-épendymaires.

Examen histologique : noyaux sous-épendymaires de gliose. A la périphérie des nodules, particulièrement au niveau de la zone d'implantation, on trouve à côté des astrocytes fibrillaires, des cellules gliales avec noyau modérément volumineux, pourvus de petits prolongements protoplasmiques. Les astrocytes de la zone périphérique dirigent leurs prolongements comme pour s'anastomoser avec les éléments voisins, formant un fin feutrage glio-fibrillaire. Vers la zone centrale, on trouve des astrocytes fibrillaires orientant leurs prolongements suivant un plan unique, formant ainsi une série de gros faisceaux de glio-fibrilles qui s'entrelacent en tourbillon.

Au niveau des noyaux de sclérose tubéreuse corticale : fibres gliales et cellules atypiques monstrueuses, quelques cellules ganglionnaires atypiques, se reconnaissant des cellules gliales par la présence de quelques neuro-fibrilles.

Au niveau de la tumeur : la tumeur s'implante directement sur le tissu sain, sans zone de réaction. Dans l'ensemble de la tumeur, il existe de nombreuses concrétions calcaires. Le tissu de la tumeur est formé essentiellement par des astrocytes fibrillaires allongés, riches en glio-fibrilles et pauvre en cytoplasme, sous forme de tourbillon.

Quelques cellules gliales géantes. Ces dernières se distinguent des cellules géantes atypiques de la glie de la zone de sclérose gliale corticale par un plus petit nombre de prolongements. On observe une plus grande richesse de glio-fibrilles à la zone d'implantation. Les éléments géants et spongioblastiques se trouvent plutôt distribués dans la zone centrale de la tumeur. L'auteur n'a pas trouvé d'éléments de la série ganglionnaire.

2° Formes avec spongioblastome.

GLOBUS, STRAUSS et SELINSKY, publièrent les premiers 11 cas de tumeurs cérébrales, coïncidant avec une sclérose tubéreuse caractérisée ou fruste.

Cliniquement, c'est la symptomatologie d'une tumeur du

cerveau à peine localisée. Dans un cas seulement, les manifestations typiques de la sclérose tubéreuse existaient. Au point de vue anatomique, les auteurs insistaient sur les caractères suivants : localisation habituelle de la tumeur au niveau de la région strio-thalamique, ordination des cellules tumorales remarquablement typique en amas, prédominance des spongioblastes parmi ces cellules et présence de nodules tubéreux dans le cerveau. Comme on observe, aussi bien dans les tumeurs que dans les nodules, les deux aspects des cellules neuroblastiques et spongioblastiques en différentes proportions, les auteurs proposent la dénomination de *neurospongioblastomes disséminés* pour cette tumeur particulière associée à la sclérose tubéreuse. Ce terme de neurospongioblastome avait déjà été préconisé par BIELCHOWSKY à cause du caractère de dissémination des lésions et à cause du fait que les deux sortes d'éléments neuroblastes et spongioblastes prenaient part à la structure de la tumeur et à celle des nodules tubéreux.

BIELCHOWSKY, dans l'étude qu'il faisait de la sclérose tubéreuse, émettait l'opinion que si certains des cerveaux qui présentent une tumeur gliogène étaient systématiquement et complètement étudiés, ils mettraient vraisemblablement en évidence des lésions anatomiques caractéristiques de la sclérose tubéreuse. Dans ce but, il conseillait d'examiner attentivement les pièces dans lesquelles on avait mis en évidence et histologiquement identifié une tumeur d'origine gliale.

Plus tard, JOSEPHY rapporta un cas sous le titre de « neuroblastome diffus » à cause de la multiplicité et de la dissémination des formations tumorales, de la variabilité de leur structure. Il existait, au niveau du noyau caudé une tumeur qu'il considérait comme un neurinome central et au niveau du thalamus, du cervelet et du mésocéphale, une lésion néoplasique diffuse dans laquelle des neuroblastes et des cellules gliales embryonnaires contribuaient au processus. Parmi les cellules tumorales, existaient des éléments cellulaires monstrueux qui rappellent le type des cellules que l'on observe habituellement dans la sclérose tubéreuse. En

réalité un nouvel examen de la tumeur de Josephy a montré l'existence de nombreux spongioblastes parmi les éléments cellulaires.

BENDER et PANSE en 1932, rapportèrent un cas de gliomatose familiale. Ces auteurs ont vu apparaître chez trois frères une maladie cérébrale, fatale chez deux d'entre eux et dont l'un a présenté à la vérification anatomique un gros spongioblastome péri-ventriculaire. La coexistence de nævi, fibromes plans, adénomes sébacés, firent admettre la parenté de ces cas avec la sclérose tubéreuse, malgré l'absence de modifications corticales caractéristiques. Kufs considérait l'étude de ces cas intéressante et presque démonstrative s'il avait existé des tumeurs rénales.

L'année suivante, VAN BOGAERT publia le cas d'une sclérose tubéreuse avec spongioblastome où existaient cette fois des tumeurs rénales. Nous citerons enfin, les cas de LHERMITTE, HEUYER et M^{lle} VOGT en France, DE VISENTINI et DE FERRARO en Italie.

Nous rapporterons maintenant quelques-unes de ces observations qui nous ont paru d'un grand intérêt par l'examen histo-pathologique qui les suit.

OBSERVATION DE VAN BOGAERT (1933).

Il s'agit d'une femme de 31 ans qui présente de nombreux molluscum dans la région latérale du cou, des deux aisselles et du dos. Elle se marie à 20 ans. En 1926 fait plusieurs crises d'épilepsie ; un traitement symptomatique l'améliore. En 1930, céphalées fréquentes et aménorrhée. L'année suivante atrophie optique avec perte rapide de la vision. En 1932, hémiparésie droite légère, prédominant sur le membre supérieur avec réflexe vif, Babinski et clonus du pied droit. Atrophie discrète de la main droite. Abolition des réflexes cutanés abdominaux, inférieur et supérieur du côté droit. Quelques troubles sensitifs.

Au point de vue cutané, nombreuses plaques peau de chagrin, très petites au niveau du triangle lombo-sacré avec hypertrichose. Sécrétion sébacée très importante au niveau des seins et du ventre. Langue très développée et crevassée. Fond d'œil :

atrophie optique, bilatérale, post-névritique. Ouïe normale. Ponction lombaire en position couchée : pression 39, albumine, 0,60, glucose 0,51, cellules 2, Wassermann négatif.

La conclusion de cet examen était l'existence probable d'une tumeur pariéto-frontale droite (peut-être méningiome).

Nouvel examen en 1932 : hémiparésie flasque à droite avec signe de Babinski permanent. Hémiparésie faciale droite du type central. Hémi-hypoesthésie droite à tous les modes, intéressant même les deux hémifaces. Astéréognosie droite. Crises d'épilepsie journalières débutant par de violentes douleurs dans la main avec incontinence sphinctérienne. Certaines de ces crises sont suivies d'un véritable état de coma avec respiration de Cheynes-Stoke.

La radiographie du crâne montre un effacement marqué des apophyses clinéoïdes postérieures ; la table interne est sillonnée de digitations floues dans tout le tiers antérieur de la boîte crânienne. Pas de traces de méningiome.

Antécédents héréditaires : dans la famille existe un cas de sclérose tubéreuse typique, un cas de tumeur maligne du rein, un cas d'hydrocéphalie avec symptômes d'hypertension intra-crânienne.

Mort après 18 crises d'épilepsie.

Autopsie : l'hémisphère gauche est plus gros et plus dur que le droit, défoncé dans la région couvrant Fa et Pa, le lobule paracentral P₁, P₂. Cette déformation atteignait le tiers moyen de ces circonvolutions. Sur une coupe verticale, on voit une tumeur grosse comme une mandarine ayant l'aspect des spongioblastomes, dont une pointe touche la partie antérieure de la couche optique. Trois nodules para-ventriculaires petits mais semblables à ceux de la sclérose tubéreuse. Pas de nodules corticaux.

Tumeur volumineuse du pôle supérieur du rein gauche.

Histologie : tumeur principale : constituée par des nids cellulaires où se reconnaissent de gros éléments dont plusieurs multinucléés, d'autres arrondis entre lesquels se trouvent des éléments allongés et fusiformes. Tous ces éléments sont des cellules gliales insuffisamment différenciées. En certains endroits, dégénérescence kystique. En d'autres, vaisseaux à développement anormal dont les parois subissent à leur tour des modifications regressives et c'est au voisinage de ces territoires ischémiques que s'amorcent les ramollissements hémorragiques évolutifs.

L'aspect histo-pathologique est celui d'un spongio-blastome de Globus et Strauss.

Les nodules ventriculaires sont en tous points semblables à ceux de la sclérose tubéreuse.

Tumeur rénale : hypernéphrome.

Cette observation complète et confirme l'observation de BINDER et PANSE où les signes de sclérose tubéreuse étaient frustes. Ici les antécédents, les troubles cutanés, les tumeurs rénales, ne permettent pas de mettre en doute, la maladie de Bourneville.

OBSERVATION DE COOK ET MEYER (1934).

Fille âgée de 6 ans, admise à l'hôpital pour troubles mentaux, adénome sébacé de la face, type Pringle. Pas de troubles pigmentaires ailleurs. Examen neurologique négatif. Fond d'œil normal. Réaction de Wassermann négative.

Age mental : 3 ans. Présente des périodes d'irritabilité qui seraient des équivalents épileptiques. Quelques convulsions dans l'enfance.

L'enfant est mort dans les circonstances suivantes : début par céphalée et vomissements, puis, une heure après, perte de connaissance, état comateux, rigidité très prononcée de tout le corps, quelques mouvements athétoïdes. Pas d'œdème de la papille. Mort le jour même.

L'autopsie a montré la présence de spongioblastome typique, très gros, occupant les deux ventricules latéraux très dilatés. Cette tumeur paraît rattachée par un pédicule étroit à l'épendyme du ventricule droit dans la région strio-thalamique.

Tumeur : poids : 103 gr. Volume 115 cm³.

On constate également de nombreux nodules consistants. Reins polykystiques.

Les auteurs insistent sur l'absence de signes cliniques au cours du développement de la tumeur.

OBSERVATION DE VISENTINI (1934).

G. B..., âgé de 46 ans. Rien dans les antécédents familiaux. Depuis plusieurs années se plaint de fréquentes céphalées qui

passent fréquemment. A eu son premier accès épileptique le 28 février 1932. D'autres accès plus petits se renouvelèrent les jours consécutifs. Après cet épisode, la céphalée s'accroît, se localise à droite, il survient des endroits de paresthésie au bras et à la main gauches.

Le 8 avril, un deuxième accès d'épilepsie généralisée suivie d'hémi-parésie gauche. A l'entrée : héli-anesthésie complète gauche, tactile, thermique et douloureuse ; signes moins accentués pour la motilité. Hémi-parésie gauche avec des signes pyramidaux.

L'état empire progressivement et l'exitus survient dans le coma.

Autopsie : postérieurement aux circonvolutions ascendantes, à deux travers de doigt de la scissure inter-hémisphérique, existe une zone nettement altérée. La coloration est rose grisâtre, la consistance assez molle. A cette même zone, on peut remarquer une partie antérieure formée par une circonvolution agrandie et aplatie, de coloration blanchâtre et de consistance dure. Cette plaque se distingue nettement par un sillon de la zone rouge grisâtre sus-décrite correspondante à la région de la tumeur arrivée au cortex. Une coupe frontale, passant à trois travers de doigt en arrière du sommet de la scissure de ROLANDO, passe en pleine tumeur qui a le volume d'une grosse noix. Celle-ci occupe la substance blanche du centre semi-ovale et a un point de contact avec la région corticale déjà décrite. En dehors de la tumeur et de la plaque corticale existent encore au niveau de la région corticale des plaques de coloration plus claire et de consistance un peu plus dure. L'aspect microscopique de ces dernières ne permet pas de faire le diagnostic de sclérose tubéreuse, la surface des ventricules latéraux est lisse.

Histologie : la tumeur présente la structure du spongioblastome polymorphe. Il existe des zones riches en petites cellules rondes et allongées disposées sans ordre. Ailleurs on rencontre des spongioblastes typiques. Les éléments géants sont les plus atypiques. On arrive à ces éléments graduellement en passant par toute une gamme de nombreuses formes de passage. On passe des spongioblastes géants multipolaires avec gros noyaux atypiques et prolongements courts à des formes polynucléées à noyaux de plus en plus atypiques et dont les prolongements protoplasmiques se font de plus en plus courts pour disparaître.

Zone d'accroissement et de réaction : l'étude de cette zone a permis de mettre en évidence des astrocytes réactionnels, de dimension moyenne, à forme souvent allongée et disposés parallèlement à la surface de la tumeur comme pour former une barrière. Ce trajet n'est pas rigoureusement continu et il est infiltré par des éléments de la tumeur et des cellules blastomateuses polynucléées.

Plaque suspecte voisine de la tumeur : sa structure histologique est nettement blastomateuse. Son aspect diffère considérablement de celui de la tumeur. Les limites entre la substance blanche et grise ne sont pas reconnaissables microscopiquement. Histologiquement, il n'y a aucune similitude avec la structure normale. Au milieu, de nombreux astrocytes monstrueux dont les prolongements conservent à la périphérie la structure fibrillaire, il existe de nombreuses cellules blastomateuses, parfois de proportions énormes, souvent polynucléées, présentant des phénomènes de dégénération. Certains n'ont qu'un seul noyau énorme, en fer à cheval. Vers la zone marginale, on trouve de nombreuses cellules plus petites avec un noyau ovale et avec peu de protoplasme au milieu, sur un enchevêtrement de gliofibrilles. La surface de cette plaque n'est pas lisse. Certaines des cellules monstrueuses s'imprègnent par la méthode de Bolsi, présentant l'aspect typique des cellules de la sclérose tubéreuse. Par leurs caractères atypiques, il est difficile de reconnaître s'ils appartiennent à la série ganglionnaire ou astrocytaire. Les petits éléments ronds et ovales de la tumeur, les cellules piriformes et les spongioblastes manquent complètement sur cette plaque.

L'auteur conclut que, dans son cas, il y a association pathologique complexe, intéressant la question de la genèse des spongioblastomes et de la sclérose tubéreuse; la théorie de la genèse dysembryoblastique recevrait dans ce cas une nette confirmation. Le spongioblastome a pris origine d'une plaque de sclérose tubéreuse dans laquelle prédominent les altérations névrogliques, tandis que la participation des cellules ganglionnaires est plutôt douteuse.

OBSERVATION DE LHERMITTE, HEUYER ET M^{lle} VOGT
(résumée), 1935.

Fillette de 4 ans, amenée dans le coma. Antécédents personnels : crises convulsives, retard psychique important. Examen : adénome sébacé de la face, signes de réaction méningée s'accompagnant d'une exagération des réflexes avec signe de Babinski bilatéral. Troubles bulbaires. Au niveau du fond d'œil, stase papillaire bilatérale.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu, 16 lymphocytes à la cellule de Nageotte, albumine 0,60, B.-W. négatif, pas de B. K. à l'examen direct.

Radiographie du crâne : crâne augmenté de volume, pas d'aspect cérébriforme. Dans la région paraventriculaire, on perçoit une ombre elliptique de grandeur d'une petite amande, donnant l'impression d'une tumeur calcifiée.

Les autres examens sont négatifs.

Autopsie : nodules corticaux de sclérose tubéreuse. Sur la paroi latérale du ventricule latéral gauche, on remarque l'existence d'une tumeur grosse comme une cerise, de consistance dure, qui se montre hérissée de granulations calcaires.

Histologie : au niveau des nodules corticaux : on ne reconnaît plus l'architecture normale. On rencontre surtout des cellules névrogliques et une quantité prodigieuse de fibrilles névrogliques. De place en place, quelques cellules monstrueuses. La méthode de Bielchowski met en évidence un grand nombre de cellules nerveuses qui ont perdu leur organisation normale. A côté de certains éléments très développés, on en constate d'autres agénétiques. En plusieurs endroits se reconnaissent des cellules pyramidales à développement monstrueux.

Au niveau de la tumeur : il existe deux sortes de cellules, les unes sont fusiformes, très fortement fibrillaires, se groupant en faisceaux et s'avérant du type névroglique caractéristique. Entre ces faisceaux, d'autres cellules monstrueuses, pauvres en prolongements fibrillaires, à protoplasme pâle et acidophile.

Dans l'ensemble on est frappé par le polymorphisme et la monstruosité de ces éléments.

Dans toute la tumeur, apparaissent des blocs calcaires. Cependant dans la région où la tumeur est fibrillaire, ces calcifications sont dominantes.

3° Formes avec neurinome central.

JOSEPHY, puis GLOBUS ont décrit des cas de sclérose tubéreuse avec un neurinome central. Nous avons isolé ces formes peut-être un peu artificiellement. Dans les deux observations de GLOBUS que nous allons rapporter, l'auteur attire l'attention sur la coexistence des caractères spongioblastiques dans une des tumeurs qu'il décrit (cas 2), comme dans les néoplasmes décrits par JOSEPHY. Aussi émet-il l'opinion qu'il existe « une proche parenté entre les différentes sortes de spongioblastomes, sclérose tubéreuse, neurinome et probablement aussi les neurofibromes de la maladie de Recklinghausen. Toutes ces affections sont apparemment dues à une différenciation déséquilibrée des éléments constitutifs du système nerveux et qu'elles ne sont que des types divergents d'un même processus que l'on peut désigner sous le nom de neuro-spongioblastose disséminée ».

Nous rapportons les deux cas de GLOBUS qui ont fait l'objet d'une communication au Congrès de l'Association Neurologique Américaine en 1932.

OBSERVATION DE GLOBUS (1932).

Première observation.

C. W..., fille de 14 ans, entre à l'hôpital, se plaignant d'une perte progressive de la vision de l'œil droit depuis six mois, de céphalées avec vomissements et bourdonnements de l'oreille gauche depuis trois mois. Depuis deux semaines, il existe des altérations de la vision de l'œil gauche.

Examen. Troubles nerveux : du côté gauche, légère parésie faciale, diminution de la force de préhension. Atteinte du sens stéréognostique et de la baresthésie. Adiadococinésie et légère ataxie dans l'épreuve du doigt sur le nez à gauche.

Du côté droit : légère atteinte de l'audition du type de la surdité de conduction.

Troubles cutanés : nombreuses taches pigmentées sur les bras et le tronc.

Troubles oculaires : exophtalmos bilatéral avec léger strabisme externe à droite, pupilles en demi-mydriase ; réflexe pupillaire droit aboli à la lumière et très faible à gauche avec conservation des deux côtés d'un réflexe rapide à l'accommodation. Œdème de la papille. Atrophie optique de l'œil droit.

Evolution : les troubles oculaires s'accroissant, on fut obligé d'intervenir. On utilisa, comme signe de localisation, le syndrome de Kennedy (atrophie optique du côté de la lésion et œdème de la papille contro-latérale). Et à l'aide de cette interprétation on considéra la zone subfrontale droite comme le siège le plus vraisemblable de la lésion. Les signes cérébelleux modérés, l'adiadococinésie à droite furent attribués à quelque atteinte des fibres fronto ou temporo-ponto-cérébelleuses.

On pratiqua donc une craniotomie exploratrice à l'aide d'un lambeau frontal droit. On trouva une hydrocéphalie interne intense, mais aucune tumeur.

On fit une ventriculographie qui montra des ventricules bien délimités et dilatés. Il n'y avait pas d'air dans le III^e ventricule sauf au niveau du recessus optique. Le diagnostic de tumeur du III^e ventricule parut évident. Avant de pratiquer une nouvelle intervention, on fit une seconde ventriculographie. Avant l'injection d'air, on introduisit dans le ventricule une petite quantité de phénolsulfonephthaléine basique. Une ponction lombaire simultanée ne révéla aucune coloration du liquide céphalo-rachidien. Ce fait, confronté avec l'existence d'une hydrocéphalie bilatérale symétrique et l'absence de perméabilité au niveau du III^e ventricule, localisait définitivement la lésion obstructive à ce niveau.

En même temps apparaissait chez la malade une obnubilation progressive, des manifestations aphasiques et des signes plus nets de lésions du faisceau pyramidal comprenant un signe de Babinski à droite et douteux à gauche. Six semaines environ après l'hospitalisation de la malade, on pratiqua une seconde craniotomie qui donna accès sur le III^e ventricule. Dans la région qui paraissait être le recessus optique, on trouva une petite tumeur dure dont une partie fut enlevée.

Après l'intervention, la malade mourut de complications pulmonaires.

Autopsie : le cerveau présentait une hydrocéphalie interne intense et bilatérale ainsi qu'une masse dure de 2 cm. de diamètre environ, envahissant la portion antérieure et inférieure du III^e ventricule. Les contours de la tumeur étaient irréguliers, son bord inférieur était directement au-dessus du *tuber cinereum*. Aspect d'un neurofibrome de consistance dure blanc nacré. Dans la région du lobe quadrilatère et dans le lobe pariétal supérieur, on trouve de petites zones nodulaires. Elles paraissaient légèrement aplaties et de consistance plus dure. Elles avaient une teinte plus claire que les circonvolutions adjacentes et rappelaient les nodules de sclérose tubéreuse.

Aspect microscopique au niveau de la tumeur : aspect typique d'un neurinome :

a) Avec la coloration habituelle, on remarquait de nombreuses fibres parallèles, organisées dans les gaines ou en paquets, courant dans différentes directions. Fréquemment, ces fibres formaient de grands tourbillons ;

b) La technique de Bielchowsky au nitrate d'argent mit en évidence de nombreux cylindraxes dans d'épaisses gaines dont certaines n'étaient pas myélinisées et montra les caractères de vascularisation de la tumeur et l'orientation des vaisseaux en lignes parallèles au grand axe des faisceaux fibreux.

c) La technique au carbonate d'argent montre le caractère des cellules interstitielles qui sont fusiformes, bipolaires, avec leurs noyaux allongés souvent réniformes. Certaines zones de la tumeur présentaient l'aspect d'une structure réticulaire, montraient de nombreux éléments gliaux à différents stades de différenciation, dont quelques-uns avaient pris la forme d'astrocytes adultes. Entre les faisceaux fibreux, il existait des astrocytes bien constitués. Certains de ces éléments gliaux présentaient de longs prolongements qui s'étalaient entre les fibres. On trouvait donc ainsi au hasard quelques éléments isolés qui avaient l'aspect de cellules nerveuses bien constituées, cachées dans les mailles fibreuses.

Au niveau des nodules tubéreux du cerveau : il existait des lésions caractéristiques de la sclérose tubéreuse. Dans cette zone, il y avait un trouble général de l'organisation lamellaire du cortex et l'on trouvait un nombre variable de foyers, de cellules nerveuses et névrogliques. La faible différenciation de la structure intra-cellulaire des cellules monstrueuses rendait

difficile d'affirmer avec certitude s'il s'agissait de glioblastes, ou de neuroblastes.

Deuxième observation.

R. C..., jeune fille de 15 ans, a commencé à avoir de violentes céphalées avec vomissements, des douleurs abdominales vagues. Appendicectomie (à cause des vomissements et des douleurs abdominales). Peu après son admission à l'hôpital, elle présente des secousses fréquentes des deux membres supérieurs avec des contractions cloniques lentes des deux mains. Les vomissements devinrent plus fréquents et elle passa progressivement à un état comateux.

Examen : coma, pupille contractée, ne réagissant pas à la lumière. Il existait un œdème de la papille bilatérale, très marquée. Les réflexes tendineux étaient augmentés à droite. Le membre supérieur droit était spastique.

Evolution : la ponction lombaire montra l'existence d'un liquide clair, légèrement hypertendu. On fit le diagnostic de tumeur cérébrale et l'on pratiqua une décompression sous-temporale d'urgence. Malade décédée quelques heures plus tard sans avoir repris connaissance.

Autopsie : le cerveau paraissait notablement hypertendu. Aucune lésion frappante de la surface cérébrale. Sur une coupe transversale, existe une grande cavité kystique dans la région des ganglions de la base à gauche, cavité dont le long diamètre était d'environ 3 cm. Elle était un peu allongée et s'étendait en arrière atteignant le mésocéphale du même côté. La couche optique de ce côté était réduite à une étroite bande de substance grise. La capsule interne et le noyau lenticulaire étaient repoussés latéralement. Le ventricule latéral gauche était repoussé vers le haut, le droit était dilaté.

Histologie : l'examen du tissu tumoral adjacent à la cavité kystique révéla dans l'ensemble une structure histologique qui ressemblait à l'observation I, sauf que dans ce 2^e cas, on pouvait identifier deux zones.

Une zone périphérique bordait la substance cérébrale d'apparence normale, contenant un grand nombre d'astrocytes. Cette zone était faite de cellules fusiformes, en amas denses, alternant avec de nombreuses fibres nerveuses. Ces cellules présentaient comme dans le cas 1, une tendance à l'organisation en

tourbillons, tandis que les fibres s'égarait dans différentes directions sans formation fasciculaire appréciable.

A l'aide de coloration élective on pouvait identifier sans hésiter le caractère glial de ces cellules. Leur situation relative et la distribution de leur prolongement présentaient une analogie frappante avec celle que présentait la névroglie interstitielle des faisceaux fibreux.

Une zone centrale interne plus étroite qui limitait la cavité présentant une structure réticulaire faite de nombreux éléments gliaux indifférenciés parmi lesquels se trouvaient de nombreux spongioblastes géants.

En résumé, cette zone présentait une analogie remarquable avec la structure qui caractérise la tumeur gliogène, identifiée sous le nom de spongioblaste multiforme par GLOBUS et STRAUSS (1925). L'examen du cortex cérébral montre l'existence de spongioblastes et de neuroblastes monstrueux témoignant d'une forme abortive de sclérose tubéreuse.

Commentaires.

Cette tumeur présentait donc comme GLOBUS le remarquait à certains points les caractéristiques de la structure du neurinome semblable au cas I, tandis que, d'autre part, elle présente la structure histologique d'une tumeur gliogène du type de spongioblastome multiforme. Comme dans le cas I, la tumeur était associée à des formations anatomiques atténuées de sclérose tubéreuse (neurospongioblastose disséminée).

4° Formes avec hypertension intra-cranienne sans vérification anatomique.

ROGER et MATTÉI en 1923 publièrent une observation où des signes d'hypertension intra-cranienne se sont manifestés pendant un an et demi environ,

GUILLAIN et LAGRANGE en 1934 rapportèrent également un cas de phacomatose rétinienne où existait le même syndrome.

Le père de la malade étudié par nous, avec notre Maître

M. Raymond GARCIN, mourut également d'hypertension intra-cranienne ainsi que la famille a pu nous le préciser, et comme nous l'avons déjà dit dans notre observation.

Nous rapporterons l'observation de ROGER et MATTÉI ainsi que celle de GUILLAIN et LAGRANGE.

OBSERVATION DE ROGER et MATTÉI (1923).

Mlle C..., 12 ans.

Antécédents héréditaires : père et mère en bonne santé, un autre enfant était atteint de surdi-mutité.

Antécédents personnels : née à terme, a eu des convulsions à l'âge de 3 ans et a toujours présenté de l'arriération mentale. Depuis le début des convulsions et surtout depuis l'âge de 6 ans, elle avait de temps en temps des absences, quelques crises de petit mal caractérisées par des mouvements anormaux d'un ou des deux bras, accompagnées d'incontinence. Plus rarement de grandes crises convulsives avec chutes. Ces dernières ont augmenté de fréquence depuis deux ans.

En 1921, céphalées, vomissements en fusée, diminution lente de la vue qui s'accroît pour aboutir à la cécité complète.

En 1922, enfant de taille et de corpulence normales, troubles de la marche de plus en plus marqués. Adénome sébacé. Au niveau des membres inférieurs, existe une parésie assez marquée, sans ataxie, avec contracture intermittente des membres en flexion. Réflexes achilléens et rotuliens abolis. Pas de signe de Babinski. Léger Kernig avec Lassèque bilatéral. Au niveau des membres supérieurs, dysmétrie, adiadococinésie droite, quelques mouvements automatiques de la main droite. L'index de la malade allant à la rencontre de celui de l'observateur dévie à droite. Pas de troubles de la sensibilité. Léger degré de scoliose vertébrale, un peu de raideur lombaire. Au niveau de la face, parésie faciale droite.

Au niveau des yeux : pas de paralysie, ni de nystagmus, vision nulle, pupilles dilatées, non contractiles. Fond d'œil, stase papillaire.

Ouïe conservée et égale des deux côtés. L'épreuve de Babinski-Weill montre une déviation angulaire vers la droite des plus typiques. Pendant l'examen, petite crise comitiale consistant en une déviation de la tête et des yeux à droite avec nystagmus,

quelques mouvements des membres supérieur droit et inférieur gauche. A la pression de la tête, il existe une douleur plus accusée dans la région postérieure.

La ponction lombaire montre une hypertension en jet; hyperalbuminose accusée 1 gr. 29. Hypercytose, dix lymphocytes par millimètre cube, Wassermann négatif.

Mort, à la fin de l'année 1932. Pas d'autopsie.

Ces auteurs croient que le syndrome d'hypertension intracranienne est dû à une néoformation vraisemblablement postérieure avec irritation cérébelleuse droite. Quant à la nature même de cette néoformation, ils se demandent si la sclérose tubéreuse subirait une transformation néoplasique ou s'il ne s'agit pas plutôt d'une tumeur neuro-fibromateuse centrale associée, malgré l'absence des lésions cutanées analogues sur les téguments.

OBSERVATION DE G. GUILLAIN ET H. LAGRANGE (1934).

Jeune fille, vue pour la première fois en 1927, âgée de 18 ans.

Antécédents : soignée depuis son enfance pour des lésions adénomateuses de la face. Santé excellente jusqu'en 1927. Au mois d'avril de cette dernière année, la malade se plaint de fatigue, de céphalées violentes, vomissements avec baisse de la vision. Un mois plus tard, la cécité était complète. Le 5 et 6 mai, fait trois crises d'épilepsie ; le 7 mai les crises augmentent.

A la fin du même mois, le syndrome d'hypertension intracranienne était diminué.

A l'examen, les réflexes étaient normaux. Il n'existait aucun signe pyramidal, extra-pyramidal ou cérébelleux.

Au point de vue cutané : adénome type Pringle. La cécité était toujours complète. Une ponction lombaire fut pratiquée et ramena un liquide clair, hypertendu (52 cm. d'eau au manomètre de Claude en position couchée), albumine 1 gr. 41, les réactions de Pandy et Weichbrodt étaient positives ; glucose : 0 gr. 80 ; lymphocytes par millimètre cube 3,6. Wassermann négatif, benjoin colloïdal : 0111120012222100.

Examen oculaire : les pupilles sont en mydriase, ne réagissant plus à la lumière. A l'ophtalmoscope :

a) Au niveau des deux papilles : œdème par étranglement

avec atrophie des vaisseaux. Cet œdème est étendu, peu sail-
lant, capitonnant tout le pôle postérieur, un peu plus accusé à
droite qu'à gauche ;

b) A droite, près de la papille, existe une plage un peu sail-
lante d'aspect nacré, d'une dimension légèrement supérieure à
celle d'un diamètre papillaire et entourée d'un semis de taches
semblables nacrées, type phacomatose de Van der Hoeve.

Traitement : radiothérapie.

Evolution : au mois de mai 1934, tous les symptômes d'hyper-
tension intra-cranienne avaient disparu, les réflexes étaient
normaux mais la cécité était toujours complète. Il existait une
obésité telle qu'on la constate dans certains syndromes de la
région hypophysaire.

5° Formes associées à un dysfonctionnement endocrinien.

KNUD-KRABBE au Danemark, CORNIL et KISSEL en France,
ont attiré l'attention sur l'association de sclérose tubéreuse
avec un *syndrome de Macrogénitosomie*.

Nous rapporterons les observations de ces auteurs.

OBSERVATIONS DE KNUD-KRABBE (1922).

Première observation.

P. B..., garçon, né le 5 juin 1916. A sept mois, a fait des crises
convulsives.

Examen le 4 avril 1917 : l'enfant donne l'impression de gran-
deur et a un aspect massif. Poids 7 kgr. 980, taille : 70 cm. Au
point de vue cutané, adénome sébacé de la face.

Circonférence du crâne : 41 cm. 5. La distance de la fontanelle
à la racine du nez était de 9 cm., celle de la racine du nez à la
tubérosité occipitale : 24 cm. La distance d'une oreille à l'autre
dans le plan frontal était de 21 cm.

Hyperplasie considérable des organes génitaux, le pénis avait
le type viril, prépuce légèrement rétracté. La longueur du pénis
était d'environ 5 cm. Le scrotum était volumineux et flasque.

Le testicule avait les dimensions d'une noisette. La peau du pénis et du scrotum était très fortement pigmentée. Autour de la racine de la verge, existait une couronne de poils pubiens courts et bruns.

Wassermann négatif. Ponction lombaire normale.

Il existait un léger retard intellectuel.

En 1920, bronchopneumonie et mort.

Autopsie : Cerveau : quelques circonvolutions sont considérablement hypertrophiées et peut-être même leur consistance est-elle légèrement augmentée. Entre le pédicule de l'hypophyse et la protubérance annulaire, on voit bomber une tumeur du volume d'une noisette et très dure. Cervelet normal. Glande pinéale et hypophyse sont normaux. Les ventricules latéraux sont dilatés. Leurs parois sont parsemées de nodules ayant la dimension de grains de mil, surtout dans la corne postérieure gauche. Sur une coupe, la limite entre la substance blanche et l'écorce est nettement tranchée sur la plus grande étendue, mais l'écorce est extraordinairement épaissie.

Examen microscopique : en certains endroits, où l'écorce était épaissie, l'architecture cellulaire était complètement abolie. Dans d'autres territoires, il y avait disparition de cellules nerveuses. Pas de cellules à gros noyaux, pas d'hétérotopie.

La tumeur solide qui était située au niveau des corps mamillaires, était formée dans sa totalité d'un réseau serré de névroglie fibrillaire. Dans ce réseau on trouvait un grand nombre de cellule qui, pour la majeure partie, étaient des cellules en araignée et qui envoyaient des filaments névrogliques. Il existait en outre, dans ce tissu des cellules arrondies beaucoup plus grandes que les cellules névrogliques. Quant aux testicules ils étaient très volumineux et présentaient la même structure que chez l'adulte.

Deuxième observation.

S. G..., 12 ans.

Antécédents personnels : à un an, commence à avoir des crises convulsives fréquentes qui ont diminué progressivement. A partir de cinq ans, l'intelligence commença à régresser.

A 11 ans, augmentation considérable des organes génitaux et apparition de poils qui se montrèrent au pubis.

Depuis plusieurs années, adénome sébacé de la face.

Le malade produit l'impression d'un sujet imbecile. Il ne par-

lait pas, et faisait beaucoup de mouvements automatiques. La famille l'avait même envoyé à l'hôpital pour savoir s'il était possible de pratiquer sur lui une castration, car, dans le courant de l'année, il avait constamment présenté une forte excitation sexuelle et avait commis des attentats sur des membres de sa famille. Tandis que dans ces premières années, il pouvait reconnaître son entourage, il devint de plus en plus hébété, de telle sorte qu'il vivait d'une vie purement végétative sans pouvoir parler ni connaître qui que ce soit, ou sans se rendre compte de ce qui se passait autour de lui.

Examen : circonférence de tête : 56 cm.

Circonférence du thorax : 77 cm.

Longueur de la verge : 12 cm.

Les testicules avaient la grosseur d'un œuf de pigeon. Barbe peu abondante et poils du pubis et de l'anus très nombreux.

Adénome sébacé type Pringle. Sur le dos, quelques éminences planes pouvant atteindre la dimension d'une lentille.

Réflexes rotuliens et achilléens normaux, signe de Babinski bilatéral.

Examen oculaire : pupilles égales, réagissant à la lumière, mouvements des yeux libres. L'ophtalmoscope montre sur la papille droite une formation d'un blanc crayeux qui s'avance de la papille dans le corps vitré, principalement du côté nasal. Elle est d'un blanc éclatant et a l'aspect d'un petit kyste.

Radiographie du crâne : selle turcique très petite. Sur la plaque d'ensemble du crâne, on voit que tout le champ moyen de la calotte crânienne correspondant à peu près à l'os pariétal donne plus d'ombre que chez un sujet normal. Il semble qu'il y ait une transformation scléreuse ou une calcification.

Autres examens : négatifs.

OBSERVATION DE CORNIL et KISSEL (résumée), 1930.

Il s'agit d'un enfant de 13 ans qui présentait :

— Des signes de sclérose tubéreuse : adénome sébacé de la face et retard intellectuel important.

— Un syndrome de marcrogénitosomie précoce : sourcils très abondants se rejoignant sur la ligne médiane. Poils du pubis très développés. Verge de taille adulte. Macroglossie accentuée. La voix est mâle, basse, nasonnée.

La radiographie a montré l'existence d'une tache de la dimension d'une pièce de 1 fr. située dans la région temporale. Le cliché antéro-postérieur confirme sa situation superficielle.

Autres examens : négatifs.

6° Formes associées à d'autres troubles endocriniens.

HINTZ, puis BUSCH ont rapporté chacun une observation où nous avons relevé avec une sclérose tubéreuse, une hypertrophie thyroïdienne.

Le cas 6 de SCHUSTER était une sclérose tubéreuse chez un adiposo-génital. PERUSINI rapporte également un cas où le pénis et le testicule étaient très petits. BABONNEIX fait ressortir qu'il existe de l'agénésie des testicules qui peuvent être retenus à l'anneau, un développement incomplet du pénis ainsi qu'une apolie totale ou partielle.

* * *

De l'ensemble de ces faits, on voit l'intérêt considérable de ces formes évoluant vers une néoplasie cérébrale. Cette évolution doit toujours être présente à l'esprit lorsqu'il s'agit de formuler un pronostic, et une intervention neuro-chirurgicale, suivie ou non de radiothérapie, peut trouver des indications précises.

Formes hérédo-familiales.

Nous avons déjà noté, dans un bref aperçu, comment les dermatologistes, d'une part, et les neurologistes de l'autre, avaient attiré l'attention sur la notion d'hérédité de la sclérose tubéreuse.

BALZER remarque déjà dans sa première observation la présence d'adénomes sébacés, de même topographie à la fois chez la mère et la fille. PRINGLE avait été frappé par le déficit intellectuel qui caractérisait les malades porteurs de telles lésions. TAYLOR et BARENDT rapportaient l'observation de trois frères présentant tous un adénome sébacé typique. Les neurologistes remarquaient la présence de sclérose tubéreuse dans des familles où des antécédents d'idiotie ou d'épilepsie étaient fréquents.

Ce fut BERG qui publia le premier cas familial de la sclérose tubéreuse, puis viennent les observations de SCHUSTER, VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE, BRUNSHFIELD et WYATT, JANSSENS-KOENEN, URBACH-WEIDMANN, LEY, BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT, CRITCHLEY et EARL, HOWARD FABING, TOURAINE et SCÉMAMA ; enfin le cas de BABONNEIX-BRISSOT rapporté dans la thèse de MIQUEL.

Nous rappellerons que le père de notre malade présentait également une sclérose tubéreuse.

Le fait le plus frappant est l'aggravation souvent notée de la maladie dans la descendance (LEY, VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE). Nous allons rapporter brièvement les principales observations de formes hérédo-familiales jusqu'ici rapportées.

OBSERVATION DE BERG (très résumée), 1913.

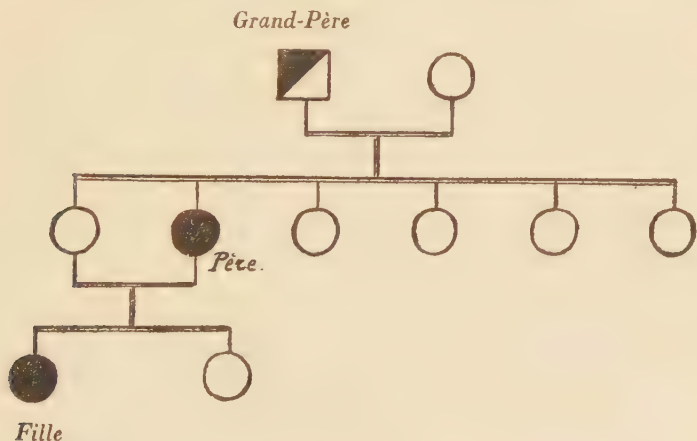
Homme de 32 ans, a présenté à partir de l'âge de 4 ans un adénome sébacé de la face ; à 20 ans, a fait des crises d'épilepsie. Son état mental est parfaitement normal. Il succomba à la suite de l'extirpation d'une tumeur du rein droit.

L'autopsie révéla les lésions typiques de sclérose tubéreuse.

Antécédents : le père était normal du point de vue mental ; il mourut à 60 ans d'une tumeur du rein.

La fille sourd-muette présentait un adénome sébacé, idiotie et épilepsie : décédée à l'âge de 8 mois, l'autopsie confirma le diagnostic.

Les signes du père et de la fille permettent de mieux interpréter la maladie du grand-père. La tumeur rénale de ce dernier aurait été vraisemblablement la principale manifestation, pour ne pas dire la seule, de la sclérose tubéreuse. Ci-dessous nous reproduisons l'arbre généalogique d'après BORREMANS, DYCKMANS, et VAN BOGAERT dans *S. belge de Neurologie*, 1933 (*loc. cit.*).



OBSERVATIONS DE VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1923).

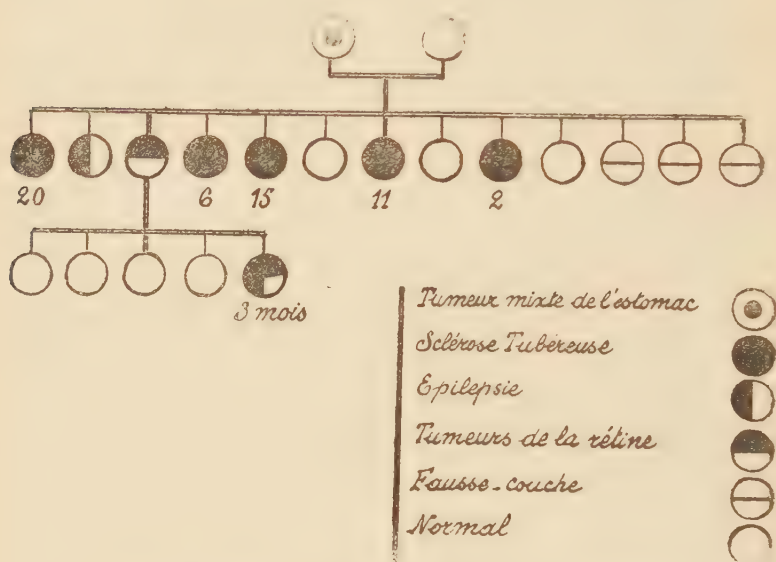
Famille H..., comprenant : le père, la mère et 9 enfants.

Le père : né de parents alcooliques, alcoolique lui-même, opéré en 1920 d'une tumeur de la grosseur d'une pomme à l'es-

tomac : au point de vue histologique, cette tumeur comportait différents types de cellules. Il s'agissait d'une tumeur mixte.

Encore en vie, ne présente pas d'autres anomalies. Intelligent.

La mère : née d'une famille tarée, présentant symptômes d'alcoolisme, de syphilis, de tuberculose et de folie.



Les nombres indiquent l'âge du début. Tableau généalogique de la famille H..., publié par V. BOUWDIJK BASTIANSE dans *J. Belge Neurologie*, 1933 (*loc. cit.*)

1^{er} enfant : intelligence normale : à partir de 20 ans, présente des attaques d'épilepsie, deux ans plus tard succombe à un état de mal épileptique.

Autopsie : sclérose tubéreuse. Peau et organes normaux.

2^e enfant : a eu une fois un accès épileptiforme. Ne présente pas d'anomalies. Marié, a eu un enfant d'un an qui est normal.

3^e enfant : Jeanne a plusieurs nœvi, strabisme convergent, l'œil gauche est faible depuis la naissance. Tumeurs de la rétine. Mariée, a 5 enfants dont une petite fille de 3 ans qui présente des attaques de petit mal et de nombreuses petites taches blanches, rétinienne (examen de VAN DER HØVE).

4^e enfant : à 6 ans fait des crises d'épilepsie. Plus tard, les crises d'épilepsie augmentent ainsi que son déficit mental.

Pas d'adénome sébacé mais dans la région lombaire existe une anomalie cutanée connue sous le nom de « peau de chagrin ».

Examen du fond d'œil : petites tumeurs (VAN DER HÈVE). Décédé à 22 ans.

Autopsie du cerveau : tableau caractéristique de la sclérose tubéreuse.

5^e enfant : très intelligente, n'a jamais eu d'attaque d'épilepsie ou d'anomalie cutanée. En 1920, à 15 ans, entra à l'hôpital avec les symptômes de tumeur cérébrale.

Autopsie : altérations typiques de la sclérose tubéreuse. Dans le ventricule latéral droit, tumeur de la grosseur d'un œuf de pigeon.

6^e enfant : Marie n'a présenté aucun signe de sclérose tubéreuse, a un enfant de 3 ans qui est normal.

7^e enfant : à l'âge de 11 ans, première attaque de petit mal. D'intelligence normale, mais signes d'insanités morales. Adénome sébacé de la face. Dans la région lombaire, plaques « peau de chagrin ». Sur le cuir chevelu, nævus de 2 cm. 1/2.

Anomalie de croissance de l'oreille et du larynx qui présente des diverticules.

Au niveau du fond de l'œil, VAN DER HÈVE découvre de petites taches blanches et des troubles de développement.

8^e enfant : normal.

9^e enfant : fausse couche.

10^e enfant : à l'âge de 2 ans 1/2 présente des absences et devient hémiparétique. Décédé à l'âge de 4 ans. Peau normale.

Autopsie : sclérose tubéreuse.

11^e, 12^e et 13^e grossesses : fausses couches.

Conclusion.

Le père présente le premier symptôme de la maladie à 47 ans. L'aîné de la famille à 20 ans, le 5^e à 15, le 7^e à 11, le 10^e à 2 ans, les 9^e, 11^e, 12^e et 13^e grossesses, furent des fausses couches.

On constate donc que la maladie est d'autant plus précoce qu'elle est plus anciennement enracinée dans la famille et il faut considérer ces processus de dégénérescence comme progressifs.

veux, un grand nombre de petits fibromes pédiculés. Peau de chagrin et tumeurs unguéales.

Cethomme bégaié et présente des symptômes psychasthéniques sous forme de phobies des églises ; intelligence normale. Fond d'œil normal.

D. — La plus jeune sœur a 42 ans. Elle souffre d'une sclérose tubéreuse typique. Depuis l'âge de 4 ans, présente des crises de petit mal qui surviennent assez rarement. Psychisme normal. Très irritable, elle-même se désigne comme « pleurnicharde » et parfois d'une gaieté exubérante. A 18 ans, survinrent des crises épileptiques isolées, mais très graves, l'inconscience durait parfois une heure et davantage ; à 22 ans, à la suite de quelques crises, elle reste endormie profondément pendant trois jours. Actuellement, elle a encore régulièrement des crises ; pendant des semaines, elle présente des dépressions mélancoliques. Sur la peau de la face, elle présente un adénome sébacé étendu ; à la région lombaire, surtout à gauche, un placard « peau de chagrin ». Sur le liseré unguéal des doigts, tumeurs caractéristiques. Fond d'œil normal. Démence qui augmente.

La mère de B. C. D. a pu déclarer que chez aucun d'entre eux il n'y eut dès la naissance des altérations cutanées.

E. — Le fils aîné de C, à 10 ans. A la région lombaire « peau de chagrin » et au cou quelques petits fibromes isolés. Il se plaint souvent de céphalées, mais n'a jamais eu de crises ou d'absence. Intelligence normale. Fond d'œil normal. Albumine dans les urines. Abolition des réflexes cutanés abdominaux.

F. — Le cadet de C, a 8 ans. A 2 ans 1/2, légers troubles brusques d'inconscience avec convulsions toniques aux bras, mais en flexion, tandis que les yeux avaient de larges pupilles fixées. La perte de connaissance était profonde, les convulsions duraient 1/2 minute suivies de respiration bruyante et avec éclats de rire. Avant ces crises, il était très vif, après somnolent. Sous l'effet du traitement, disparition des crises. Par contre survinrent des absences et des équivalents d'un caractère vasomoteur. Dernière crise d'épilepsie légère à 4 ans. Fond d'œil normal. Intelligent, très nerveux.

OBSERVATION DE DUWÉ ET VAN BOGAERT (résumée), 1933 (*loc. cit.*).

Mme D. R..., présente un adénome sébacé très télangiectasique couvrant nez, joues et menton. Il existe également de fines télangiectasies couvrant la région sous-maxillaire jusqu'à la région latérale du cou. Une grosse tumeur fibromateuse lobulée dans la région dorso-lombaire gauche, plaque « peau de chagrin ».

Tumeur du limbe unguéal.

Petites tumeurs papillomateuses couvrent littéralement la région du cou et axillaire. Elles s'accompagnent d'une certaine pigmentation jaune brun de cette région.

Examen : pas d'épilepsie typique, a présenté entre 20-30 ans de violentes céphalées.

Arriération mentale manifeste. Gros troubles de la mémoire de fixation et d'évocation. Affectivité puérile.

Au point de vue neurologique : réflexes tendineux très vifs, surtout du côté droit, clonus du pied et de la rotule à droite : Babinski du même côté, réflexes cutanés abdominaux et crémasteriens sont conservés. Pas de troubles cérébelleux. Pas de troubles sensitifs.

Il existe une certaine raideur des membres inférieurs.

Poumons, cœur, reins normaux.

Antécédents héréditaires : un frère marié à 6 enfants dont : L'ainée est morte à 14 ans, d'épilepsie avec hydrocéphalie.

La deuxième est morte d'une maladie kystique du rein.

Les autres enfants sont vivants et paraît-il bien portants.

Une autre sœur de 48 ans, présentait un adénome sébacé et des crises d'épilepsie graves depuis l'âge de 21 ans.

Mariée, a trois filles.

La première, âgée de 24 ans, a des crises d'épilepsie prémenstruelle, présente de nombreux molluscums, plusieurs taches « café au lait » au niveau de l'abdomen, fond d'œil normal.

La deuxième, âgée de 22 ans, présente un adénome sébacé de la face, des crises d'épilepsie peu nombreuses, mais assez violentes. Caractère emporté et difficile, fond d'œil normal.

La troisième est une arriérée sans crise d'épilepsie : fond d'œil normal.

Une sœur (n° 2 de l'arbre généalogique), âgée de 31 ans, pré-

sente de nombreux molluscums. Plaques et « peau de chagrin » très petites dans la région lombo-sacrée. Vomissements, hypertension intra-cranienne. Mort brusque après plusieurs crises d'épilepsie.

Autopsie : nombreuses tumeurs nodulaires sous-épendymaires et une tumeur à centre hémorragique.

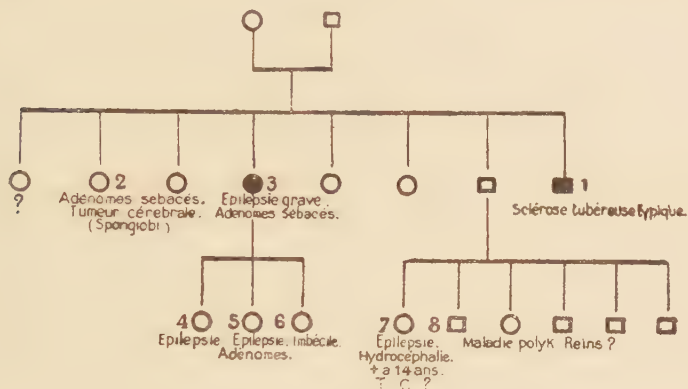


Tableau généalogique de la famille D. R...,
d'après DUWÉ et VAN BOGAERT (*loc. cit.*).

Histologie : 1° des tumeurs sous-épendymaires (Nodules tubéreux).

Autour de la tumeur, une bande réticulo-gliale la sépare du parenchyme thalamique. En haut, sous un épendyme pluristratifié, on aperçoit des néoformations gliales d'aspect tubulaire.

La tumeur elle-même se compose de cellules de neuroglie plasmatique et fibrillaire, souvent de taille considérable.

Au niveau d'un autre nodule paraventriculaire, existait la même structure. Les éléments gliaux subissent par place une dégénérescence bulleuse. Les corps amyloïdes et calcosphérites commencent à apparaître entre les éléments gliaux. Parmi ces derniers, certains se rapprochent par leur structure plutôt d'un élément ganglionnaire que d'une cellule gliale, mais la distinction est douteuse.

Certaines tumeurs ventriculaires plus grosses sont aussi plus dures à la coupe, le centre est ramolli. L'image histologique révèle au centre une structure amorphe, tout, autour, une couronne de calcosphérites à différents degrés d'imprégnation. Au

delà de cette couronne, reparait la structure ganglionnaire ; les nodules para-ventriculaires n'ont pas toujours une limite aussi précise. Ils peuvent s'insérer immédiatement sous le revêtement épendymaire et se prolonger par des insertions fibrillaires dans le tissu même de la couche optique. Leur centre est souvent fibrillaire ; les travées, s'agglutinant en tourbillons, rappellent la stricture des tumeurs gliales périphériques. Le tissu conjonctif a proliféré et son squelette particulièrement imprégné domine parfois l'ensemble de la préparation.

2° *Tumeur à centre hémorragique.* Constituée par des masses lobulées, centrées sur des vaisseaux, présentant par endroits une dégénérescence hyaline et composée de spongioblastes souvent géants et même multinucléés. Nulle part on ne rencontre de neurocytes ni de neuroblastes. Par place, les éléments gliaux néoformés se disposaient en rayons de roue. En d'autres points, le tissu était fort dense, le protoplasme rare, les noyaux nombreux, tandis qu'à la périphérie de la tumeur, on trouvait une prolifération vasculaire comparable à celle des nodules ventriculaires.

VAN BOGAERT, conclut qu'il y a « une parenté morphologique évidente entre l'appareil mésenchymateux des nodules et de la grosse tumeur. Seule, la présence d'éléments ganglionnaires aberrants les différencie l'un de l'autre ».

OBSERVATION DE LEY (1933) (*loc. cit.*).

Ch. Abraham, 38 ans présente : une éruption angio-fibro-sébacée de Pringle avec sa topographie classique autour des plis naso-jugaux, symétriquement étendue sur le nez et les joues.

Quelques fibromes cutanés disséminés.

Depuis son enfance, fait des crises d'épilepsie à forme de petit mal, montre des symptômes d'irritation corticale avec crises à tendances jacksoniennes, représentées par des malaises généraux avec pâleur et aura paresthésique se produisant toujours consciemment dans la main droite.

Une fois dans sa vie, le malade aurait eu une grande crise comitiale avec perte de conscience, convulsions et relâchement sphinctérien.

Sujet intelligent, activité normale, jugement moral sain, activité sociale et professionnelle régulière.

Examen neurologique et humoral négatif. Ponction lombaire normale.

Examen ophtalmoscopique : Petite tumeur blanche et granuleuse, siégeant au bas de la papille gauche.

Antécédents : *Hérédité ascendante* : père et mère bien portants décédés respectivement à l'âge de 78, 72 ans, Grands-parents ont vécu assez âgés.

Des 7 sœurs et 5 frères :

1 mort à quelques mois de convulsions.

1 sœur a fait une tentative de suicide par défénéstration.

Une autre sœur présente un angiome facial turgescant à la menstruation.

Une quatrième sœur aurait, sans troubles graves, quelques petites tumeurs disséminées sur la peau.

Hérédité descendante : une sœur du malade a deux enfants dont le premier a eu des crises convulsives nettement épileptiques, la deuxième est sujet à des crises mélancoliques.

Un frère a un garçon atteint d'idiotie.

Notre malade a eu 3 enfants.

L'aînée Frida, morte à 4 ans de convulsions présentait une grosse déficience mentale, ne savait ni parler, ni marcher et encore malpropre.

La seconde Gerda ainsi que le troisième étaient tous deux profondément idiots et épileptiques avec la symptomatologie classique. Eruption de Pringle et fibromes cutanés disséminés.

A côté de la phacomatose rétinienne, cette observation montre l'existence d'une tare héréditaire qui apparaît de façon très nette dans la descendance et marque une aggravation de la maladie du père chez les enfants et petits-enfants.

Cette aggravation des symptômes cérébraux dans la descendance s'est produite bien que le père ait lui-même reçu des notions intellectuelles et morales sérieuses. Loin de transmettre ces acquisitions favorables à ses enfants, on a vu s'aggraver les manifestations de régression mentale. Il est à remarquer, enfin que les symptômes se sont produits tant chez les deux filles que chez le garçon.

OBSERVATIONS DE BORREMANS, DYCKMANS ET VAN BOGAERT
(1933) (*loc. cit.*).

Famille Ja... — Nous rapportons le tableau généalogique de la famille avec un numéro correspondant aux principaux membres de la famille :

1° Grand-mère intelligente, 7 enfants. Pas de fausse couche ni de tare connue, seuls les deux fils aînés sont alcooliques et sans descendance ;

2° Grand-père, bien portant et sain d'esprit. Alcoolique invétéré. Mort à 78 ans ;

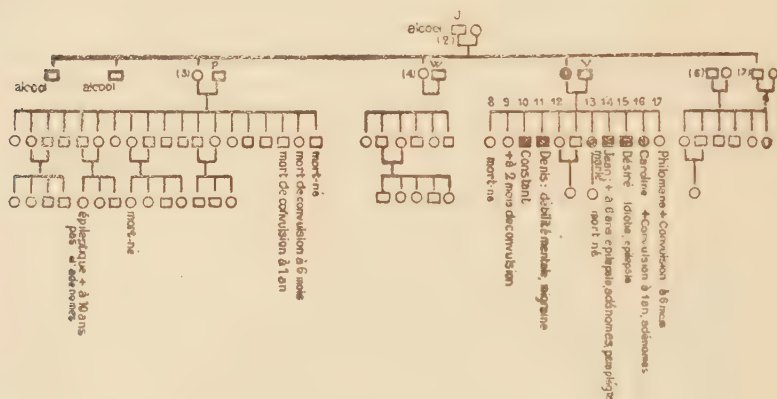


Tableau généalogique de la famille J. A...,
d'après BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT (*loc. cit.*).

3° Aînée des filles à 67 ans, a eu 15 enfants dont deux morts en bas-âge, les trois derniers n'ont pas survécu.

Henri mort de convulsions à un an.

Marie morte de convulsions et de méningite à 6 mois.

Un autre mort-né.

De cette branche, deux filles et deux garçons se sont mariés très jeunes. Dans leur descendance, un enfant mort-né et un épileptique mort à 10 ans sans adénomes.

4° Deuxième fille encore en vie, a eu 5 enfants dont un fils marié qui a eu à son tour 5 enfants tous normaux ;

5° Troisième fille (observation 1). Début de l'affection :

7 ans, par des accès de « petit mal ».

18 ans, adénomes sébacés de la face.

26 ans, accès épileptiques typiques avec chute.

26-38 ans, accès plus rare, survenant au moment des règles.

A eu 10 enfants. Pas de fausse couche :

a) Aîné, mort-né ;

b) 2^e, mort à 2 mois de convulsions ;

c) 3^e, Constant (observation 2) ;

d) 4^e, Denis (observation 3) ;

e) 5^e est une fille mariée et mère d'un enfant bien portant, normal ;

f) Fille (observation 4) ;

g) Garçon a un an fait des crises convulsives : à 5 ans, apparition d'adénomes sébacés et de paraplégie flasque. A 6 ans, mort par crises sub-intrantes ;

h) 8^e garçon (observation 5) ;

i) 9^e fille a un adénome ; 14 mois, symptômes convulsifs, 18 mois mort de convulsions ;

j) 10^e, fille morte à 6 mois de convulsions.

6^o Sixième enfant de la deuxième génération.

Normal, marié, a 5 enfants bien portants.

7^o Septième enfant.

Normal.

Observation I (malade 5 de l'arbre généalogique).

Mme V..., 58 ans, présente adénomes sébacés, quelques productions pédiculées au cou, des plaques « peau de chagrin » dans la région lombaire. Tumeurs unguéales. Les ongles des doigts et des orteils sont striés et friables.

L'adénome sébacé est apparu à l'âge de 7 ans, les crises d'épilepsie au moment de la ménopause. Ces crises étaient rares, mais de type épilepsie généralisée. Au point de vue intellectuel, bradypsychie qui s'accroît depuis quelques années. Fond d'œil : L'œil gauche présente un petit foyer granuleux de la grosseur d'une tête d'épingle situé entre la pupille et la macula, correspondant à la description des tumeurs observées par VAN DER HOEVE. Œil normal. Urines et sang normal.

Observation 2 (Malade 10 de l'arbre généalogique).

Constant, 32 ans, à 4 ans fait des crises brusques de frayeur avec pâleur de la face et cris initiaux, qui ont continué à se

produire jusqu'à la mort. Pas d'aura. A 8 ans, apparition d'un adénome sébacé de la face. Au point de vue intellectuel il n'est jamais parvenu à dépasser les notions élémentaires scolaires.

Les adénomes recouvrent la face presque entièrement. Au cou, *molluscum pendulum*. La région aréolaire des seins est très pigmentée. Plaques peau de chagrin, dans la région lombaire. Dans la région temporale droite existe une grande tache chargée de pigments bruns noirs avec un aspect ressemblant aux taches café au lait de la neurofibromatose.

Pas de tumeurs au niveau des ongles.

Pas de troubles psychiques. Les crises d'épilepsie sont généralisées, sans aura, suivies régulièrement d'une période de sommeil prolongé. Fond d'œil normal.

Au début d'une crise, une chute sur le front a entraîné la mort instantanée.

Autopsie : les os du crâne sont très épais et ont un aspect éburnés (ostéopétrose du crâne). Les méninges sont uniformément épaissies, surtout au niveau du foyer de sclérose. Au palper, on sent immédiatement une différence de consistance. La sclérose se présente tantôt sous la forme de nodules isolés, tantôt sous la forme d'indurations de toute une circonvolution. Mégalencéphalie.

A la coupe : tumeur ventriculaire évidente, nodulaire grosse comme un haricot occupant la partie antéro-interne du noyau caudé et surtout la région qui avoisine le sillon strio-thalamique.

Histologie : foyers corticaux : au Weigert-Pal : le foyer de sclérose tubéreuse se traduit par une plage claire s'enfonçant en coin dans la circonvolution. Sa partie superficielle est légèrement ombiliquée. La texture myélo-architectonique est bouleversée. Les stries transversales et tangentielles ne sont plus reconnaissables, les paquets de fibres radiaires sont dissociés.

A cette zone de démyélinisation, répond une sclérose neuroglie extrêmement dense. Tous les foyers corticaux sont à peu près identiques. L'architecture corticale est méconnaissable au niveau des zones de sclérose. Les cellules sont raréfiées. Celles qui persistent ont perdu leur situation perpendiculaire à l'égard de la surface du cortex, elles sont amincies. Un certain nombre de couches peuvent être reconnues, la moléculaire est la plus nette, mais il est difficile de déterminer la limite des couches profondes à l'égard de l'axe blanc. Les limites latérales du foyer sont aussi peu précises. En se rapprochant de plus en plus du

foyer, on constate une infiltration gliale de la molléculaire, des éléments ganglionnaires très clairsemés. On voit surtout apparaître des formes atypiques. Ces cellules sont déplacées dans leur axe, renversées, avec un noyau excentrique, un corps cellulaire qui a perdu sa forme triangulaire. Les images fibrillaires sont caractéristiques. Les prolongements sont courts anguleux, fragmentés, les dendrites épineux, les neurofibrilles agglutinées irrégulièrement à la périphérie de la cellule, parfois réunis en réseaux de fines mailles. Dans d'autres endroits, on trouve des cellules à corps arrondis uniformément, hérissées de petits prolongements dendritiques courts, à noyaux visibles et dont les neurofibrilles sont disposées en un réticulum continu enserrant une immense vacuole lipo-pigmentaire.

La neuroglie fibreuse a un aspect très variable. Elle s'agglutine en bandes compactes rappelant les structures palissadiques des schwannomes. Les axones présentent de grosses lésions dans les foyers de sclérose, les gaines de myéline dégénèrent et présentent une dégénérescence bulleuse. Les vaisseaux montrent fréquemment dans l'axe blanc des circonvolutions et dans les méninges avoisinantes des lésions de fibrose hyaline, mais sans aucune infiltration péri-vasculaire.

Au niveau de la substance blanche sous-corticale, existent des éléments ganglionnaires atypiques et isolés, les cellules ont des formes diverses, beaucoup sont globoides ; d'autres sont fusiformes, quelques-unes montrent des images de neuronophagie et de régression. Pas de nids hétérotopiques comme l'avait vu Vogt.

Au niveau du cervelet, les troubles n'atteignent que certains lobules caractérisés par la disparition des éléments de Purkinje, et la présence de cellules neurogliales anormales, dans la couche molléculaire.

L'épendyme est épaissi, bordé à sa face profonde par la couche d'infiltration gliale, surtout épaisse au voisinage des ventricules latéraux. Sous l'épendyme, on peut observer des néoformations gliales qui les rapprochent des formations observées dans les gliomes.

Observation n° 3 (malade 11 de l'arbre généalogique).

Denis, âgé de 29 ans. Pas d'adénome, pas de peau de chagrin, à peine quelques molluscum, pas de troubles de pigmentation.

Intelligence au-dessous de la normale. Depuis l'enfant, violentes crises de migraines. Fond d'œil normal.

Observation n° 4 (malade n° 13 de l'arbre généalogique).

A 3 ans, a eu de petits accès convulsifs à type Jacksonnien, localisés à la moitié droite du corps. Ces accès ont disparu définitivement à l'âge de 7 ans. A cette date, apparition d'un adénome sébacé de la face. Il existe d'autres troubles cutanés à savoir : 2 verrues planes assez pigmentées, un grand placard pigmenté assez angiomateux dans la région temporale droite. A la face inférieure de la langue, surtout au niveau de la pointe, on trouve des tumeurs pédiculées équivalentes aux fibromes pendulaires du cou. Hypertrophie des papilles linguales.

Tumeurs unguéales : pendulum molluscum. Plaques peau de chagrin. Sur la fesse gauche, existe une large plaque bleuâtre, boursoufflée, plissée par en bas, rappelant certaines lésions de la neurofibromatose.

Au point de vue psychique : imbécile à langage bien articulé, mais explosif et puéril.

Fond d'œil normal.

Observation n° 5 (malade 15 de l'arbre généalogique).

D..., âgé de 18 ans. A quatre ans a présenté des crises de frayeur avec pâleur et secousses cloniques. L'épilepsie, sous forme généralisée, a actuellement disparu complètement. A 10 ans, présente un adénome sébacé, des plaques peau de chagrin, des *tumeurs unguéales*.

Au point de vue psychique : idiotie et gâtisme.

Il présente une agitation motrice incessante. Les réflexes sont vifs, clonus de la rotule droite, pas de signe de Babinski. Démarche spasmodique.

OBSERVATION DE HOWARD-FABING (1934).

Les malades, Dorothee et Virginie viennent d'avoir 15 ans, toutes deux jumelles.

Antécédents héréditaires : une tante maternelle est épileptique.

Ses crises commencèrent à l'âge de 30 ans.

Il y a trois sœurs et un frère bien portants. Les deux jumelles sont les 4^e et 5^e des 6 enfants.

La mère a un fibrome molluscum dans le sillon naso-labial et deux autres tumeurs fibreuses sur le front.

La deuxième fille a un mélanome nettement visible dans le pli interfessier, mais pas de nævi.

Antécédents personnels : grossesse et accouchement normaux. Elles ont parlé et marché à l'âge normal. Dorothée commença à avoir des attaques à l'âge de 8 ans. Pendant 1 an 1/2, elle eut des équivalents atypiques. Elle prenait une expression vague, courait très vite, saisissait quelque chose et le secouait. A l'âge de 9 ans, ces équivalents furent remplacés par de véritables crises convulsives. Elles surviennent maintenant toutes les deux ou trois semaines, sont souvent en série, et présentent couramment trois crises dans la même journée. L'aura est une pensée bizarre. En la questionnant très attentivement, Dorothée prétend que sa direction de pensée change subitement. Elle semble voir mentalement dans les événements futurs, il n'existe aucune hallucination associée. Elle décrit cette prescience à sa mère qui la gronde sur son trouble imaginaire. Quelquefois elle a cette pensée bizarre, mais est capable d'empêcher la crise. Ce sont évidemment des attaques de petit mal.

En général, l'aura est suivie de perte de connaissance, qui dure cinq minutes environ. Pendant la crise, elle présente des mouvements cloniques et toniques. Elle perd rarement ses urines, mais se blesse souvent en tombant. Une période d'amnésie de trois minutes environ suit ces attaques.

Les crises de Virginie commencèrent un an et demi après celles de sa sœur jumelle. Elles furent nocturnes, en général après minuit, environ 1 par semaine. Aux dires de sa mère, elle a une aura de mélancolie qui survient une demi-journée avant son attaque. Ses parents, en remarquant sa tristesse et son activité suspendue, peuvent prévoir la crise. L'examen de sa mélancolie révèle des idées de mort, de Dieu et du ciel. Ces épisodes sont constitués seulement de pensées abstraites qui la bouleversent. Les grandes attaques de Virginie surviennent la nuit. Elles étaient constituées par des mouvements cloniques et toniques avec incontinence sphinctérienne. Après la crise, elle dormait et n'avait pas connaissance qu'une crise était survenue. Le lendemain aucune torpeur.

Au point de vue intellectuel, les deux jumelles étaient dans la première année de « high school ».

Au point de vue cutané, elles ont chacune une éruption acnéiforme, en forme de papillon, au niveau de la face. L'examen plus approfondi montre des papilles rouges beaucoup plus dures. Ces éléments ont résisté à tous traitements. Dorothée a un nævus vasculaire de type capillaire sur la partie droite du cou. Virginie a également deux nævi du même type sur la partie antéro-gauche de la même région. La première a également une série de nævi pigmentés sur la partie gauche du dos et au niveau de 12 latéralement, existe un large nævus anémique de Vornier. La seconde a une série de fibromes molluscum dans la même région, mais sur le côté droit.

L'examen du cœur de Virginie a permis de remarquer une irrégularité cardiaque. Cliniquement, on avait pensé à une fibrillation auriculaire, mais l'électro-cardiogramme montra une contraction prématurée de l'oreillette avec une réponse ventriculaire « aberrante ».

L'examen neurologique montre une parésie faciale chez les deux jumelles, mais de côté opposé.

L'urétérographie montra que Virginie avait une bifurcation de l'uretère droit avec double bassinot du rein du même côté.

Le reste des examens fut entièrement négatif.

OBSERVATION DE BABONNEIX, BRISSOT, MISSET ET DELSUC (résumée), 1936.

Enfant H..., âgé de 6 ans, présentait un adénome sébacé de la face; au niveau du front et du cuir chevelu, quelques éléments durs plus ou moins arrondis considérés par les auteurs comme appartenant à la neurofibromatose. Pas de tumeur, de KOENEN. Amyotrophie généralisée, pas de signe pyramidal ni cérébelleux. Stigmates faciaux de dégénérescence. Etat mental extrêmement déficient. Au début, le malade présentait des crises toniques musculaires généralisées avec perte de connaissance. Fond d'œil normal.

Antécédents personnels. Accouchement difficile. Il existait à la naissance une tumeur sur le cuir chevelu. Une autre est apparue sur le front à l'âge de 4 mois; puis la face fut progressive-

ment envahie le mois suivant. A sept mois et demi, première crise convulsive bientôt suivie d'autres de plus en plus nombreuses jusqu'à 20 par jour. Il était très coléreux, très mal-propre, il a toujours mangé difficilement, il ne reconnaissait pas ses parents.

Antécédents héréditaires : la mère a un gros déficit mental, ses parents étaient tarés (alcoolisme et déficit mental).

Le père a des attitudes bizarres, parle à voix basse, monotone, et a constamment manifesté une certaine méfiance aux divers examens. Ses parents étaient bien portants.

Antécédents collatéraux : un frère : Claude, âgé de 4 ans, moins arriéré physiquement et intellectuellement que son frère aîné. Au point de vue psychique, il marche seul, spontanément mais ne prononce aucune parole. Faciès de dégénéré. Au niveau de la face, deux petites tumeurs rouges, très petite tumeur rose en formation à la joue droite. Epilepsie. Crises presque quotidiennes et répétées depuis l'âge de 8 mois. Fond d'œil normal.

OBSERVATION DE R. GARCIN, G. RENARD, S. HUGUET
ET P. CARON (1939).

Nous rappellerons enfin pour terminer l'observation de notre malade dont le père présentait un adénome sébacé de la face, des tumeurs unguéales et qui mourut dans un syndrome d'hypertension intracrânienne avec cécité.

Anatomo-pathologie et pathogénie.

Nous avons déjà vu par les quelques observations rapportées dans les différents chapitres que les troubles essentiels de la maladie de Bourneville étaient situés dans le cerveau.

Voici la description des nodules de sclérose tubéreuse que donnent HUTINEL et BABONNEIX.

« Les lésions cérébrales consistent essentiellement en îlots arrondis et polygonaux, saillants, de surface lisse, blanchâtres, de dimensions variant de celle d'un pois à celle d'une noix, de consistance analogue à celle du caoutchouc. Ces îlots, généralement multiples — on a pu en compter jusqu'à 20 sur le même cerveau —, occupent exclusivement l'écorce grise et les corps opto-striés, exceptionnellement le cervelet et les parois du IV^e ventricule. Souvent en plein centre ovale, on trouve des îlots de substance grise disposés en bandes ou en foyers arrondis. Ces îlots qui occupent habituellement la partie du centre ovale sous-jacente aux tubérosités ci-dessus décrites constituent de véritables hétérotopies. A la section on constate qu'ils dépassent à peine la substance grise ».

Ces lésions nodulaires peuvent faire plus ou moins saillies. Pozzi, sous le titre « cirrhose atrophique granuleuse disséminée des circonvolutions cérébrales » décrit des îlots hypertrophiques, type classique, associés « à des zones amoindries, comme ratatinées ou atrophiques ». Les îlots hypertrophiques seraient, dans l'idée de l'auteur, les témoins persistants de l'altération primitive et l'atrophie cérébrale,

le terme ultime. Quoi qu'il en soit la lésion type est le **nodule de sclérose**.

PELLIZI — cité par BABONNEIX — distingue deux modes de localisation suivant que la sclérose a envahi les segments voisins de plusieurs circonvolutions ou qu'elle se cantonne à une partie plus ou moins étendue d'une seule circonvolution. Tantôt elle occupe la place des sillons de 3^e ordre et semble se composer de deux couches correspondant aux substances grise et blanche, mais la substance grise est toujours la première et la plus atteinte. Tantôt — et c'est le cas le moins fréquent — les ilots ont une prédilection pour les lobes frontaux et pariétaux. Les scissures de 1^{er} et 2^e ordre seraient toujours intactes.

Quant aux ilots ventriculaires, ils se situent dans la paroi des ventricules latéraux, accompagnés constamment de lésions épendymaires. A la coupe, ils présentent un aspect « en tache de bougie ». Ils siègent surtout depuis la tête du noyau caudé jusqu'au niveau des couches optiques et font bomber le revêtement épendymaire. Leur caractère tumoral a frappé très tôt les observateurs qui leur ont donné, suivant les cas, des noms différents de gliomes ganglio-cellulaires (Hartdegen) ou de gliomes fibrillaires (Brusfield).

Au point de vue histo-pathogénique, les idées ont rapidement évolué grâce aux techniques plus précises.

BOURNEVILLE, BRISSAUD, SCARPATTETI, considéraient les nodules de sclérose tubéreuse comme « *un processus inflammatoire* chronique très lent dont le point de départ réside dans la névroglie de la substance corticale ». Cette conception fut rapidement abandonnée.

BAUMANN fut le premier à signaler l'anarchie de structure observée au niveau de tubérosités, la difficulté de distinguer la substance blanche de la substance grise, et la présence de deux sortes d'éléments cellulaires, nerveux et névrogliques. PELLIZI confirma les idées de BAUMANN et montra que la lésion dominante est le trouble profond de la cyto et de la myélo-architectonie du cerveau et au terme de sclérose substitua celui « d'istio-atypie-corticale disséminée ». GAVAZZENI considéra non seulement le bouleversement cellu-

laire, mais l'existence de tumeurs complexes des reins; la présence de nombreuses malformations, l'absence de phénomènes inflammatoires et conclut à un arrêt ou plutôt à un trouble de développement.

VOGT, BABONNEIX, HORNOWSKI et RUDZKI mirent en évidence des foyers hétérotopiques dans la substance corticale, la présence de cellules géantes et une prolifération de la névroglie. La constatation de tumeurs rénales, cardiaques et autres malformations fit considérer la sclérose tubéreuse comme une simple *dysplasie*, comme un *processus de malformation*.

ALZHEIMER croyait à une perturbation de la différenciation des éléments neuroblastiques et spongioblastiques avec finalement prédominance de cette dernière série. VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE se rallia aux idées de ALZHEIMER et croit que la formation prématurée de l'armature gliale entraînerait une fixation sous-corticale des éléments neuroblastiques, l'apparition d'hétérotopie dans l'axe blanc et la raréfaction au niveau de la zone troublée des cellules nerveuses.

BIELCHOWSKY considère les lésions de sclérose tubéreuse comme une prolifération néoplasique des éléments gliaux. Les bouleversements de la structure histologique, ne seraient pas consécutifs à un vice de développement, mais secondaires au processus de néoformation gliale installée au cours des derniers mois de la vie embryonnaire. Ces lésions ne seraient pas spécifiques et se retrouveraient dans les manifestations cérébrales de la neurofibromatose. Dans cette dernière affection, la localisation serait différente. A la spongioblastomatose centrale de la maladie de Bourneville s'opposerait la spongioblastomatose périphérique de la maladie de Recklinghausen.

BABONNEIX se rallie à une troisième théorie à base tératologique. « Les lésions, restent à mi-chemin entre les malformations simples et le cancer, auquel seulement certaines d'entre elles finissent par aboutir. Elles sont un peu plus que celles-là et beaucoup moins que celui-ci ». Au point de vue histologique, BABONNEIX décrit les nodules

tubéreux de la façon suivante : « Au centre, les éléments nerveux font presque complètement défaut, les quelques-uns qui persistent sont frappés de lésions dégénératives et atrophiques. Par contre, les éléments névrogliques sont extrêmement développés. Ils se composent surtout de fibrilles fines entrecroisées en tous sens de façon à constituer de véritables buissons qui empiètent sur les espaces péri-cellulaires, mais respectent les gaines lymphatiques péri-vasculaires et accessoirement de petites cellules munies de prolongements nombreux. Au sein des mailles névrogliques, on voit de gros éléments cellulaires d'apparence ganglionnaire de forme irrégulière, polygonaux ou arrondis, parfois dentelés et souvent réunis en îlots munis de quelques prolongements volumineux et courts ».

SCHOB, comme BABONNEIX, se rallie à l'ancienne idée d'ALZHEIMER et admet que « la dysplasie fasse le lit du processus néoplasique ultérieur ». Cette conception rend plus intelligible les manifestations viscérales de la sclérose tubéreuse. On sait, en effet, que les malformations tissulaires, par leurs inclusions embryonnaires, favorisent le développement de tumeurs vraies. Les tumeurs rénales, ne rappelant en rien la structure du parenchyme rénal, étaient considérées par PELLIZI comme des hypernéphromes, — inclusions d'origine surrénale — VOGT les considère comme « de véritables embryomes ». De même, les tumeurs cardiaques ou rhabdomyomes présentent des tissus étrangers à leur constitution normale, — cellules gigantesques, éléments muqueux, cartilages hyalins — et peuvent être rapprochées des tumeurs rénales et rentrer dans le groupe des embryomes.

HAY et FERITZ confirment les idées de SCHOB. La sclérose tubéreuse serait due à la prolifération d'un tissu atypique partout où fait défaut, par suite d'un arrêt de l'histogénèse, le parenchyme noble. C'est ainsi que le tissu glial persiste et prolifère dans le cerveau et la rétine à la place du tissu noble, que les foyers atypiques mésenchymateux remplacent le parenchyme sécrétant rénal, que le tissu musculaire atypique ou graisseux remplace les fibres car-

diaques, que les tissus fibreux hyalins et sans lames élastiques se substituent au revêtement cutané normal. Ces substitutions ne sont pas au début néoplasiques, ce n'est qu'ultérieurement qu'elles risquent de le devenir.

L'ensemble des troubles histologiques de la sclérose tubéreuse peut donc se caractériser :

- a) par l'étendue et le nombre des hétérotopies ;
- b) par la présence de grandes cellules atypiques qui sont considérées comme très particulières à la sclérose tubéreuse ;
- c) par une hyperplasie gliale.

Les auteurs se sont demandés si cette hyperplasie gliale était primitive ou secondaire. VAN BOGAERT, comme HAY, FERITZ, pense que « l'élément primitif de la maladie de Bourneville semble être un trouble dans le dynamisme de la migration et de la différenciation des neuroblastes. Cette dysmorphogénèse entraînerait à son tour une réaction locale et générale de l'appareil glial qui, éclore dans une période d'activité caryocinétique intense, dépasserait par endroit sa fonction de remplacement et y donnerait naissance à des néoformations ». Ce trouble de développement ne peut se produire que sous l'influence d'un facteur agissant dans une période très précoce du développement des organes. « La nature du tissu atteint de malformation dépend probablement du stade de différenciation existant au moment où est intervenu le processus d'arrêt. Plus avancé était l'état de différenciation et plus aussi le tissu altéré reste voisin du tissu normal ».

Quant au facteur en cause, il est difficile de le préciser. BABONNEIX remarque que, dans la sclérose tubéreuse, les sillons primaires et secondaires qui apparaissent avant le 7^e mois, sont toujours respectés et qu'au contraire, les lésions caractéristiques se localisent aux sillons tertiaires qui se développeraient à partir du 7^e mois. Il est donc vraisemblable que les diverses causes produisant la malformation n'agissent habituellement qu'à partir de cette date. La prédilection des lésions pour les lobes frontaux

s'expliquerait par la richesse de ces régions en sillons tertiaires.

Quant à la localisation de ces malformations, VAN BOGAERT croit que leur point de départ se trouve « au niveau d'un territoire d'une haute intrication embryonnaire. Nous savons en effet, que la différenciation des feuillettes et du tube neural atteint sa plus grande complexité au niveau des renflements céphalique et caudal, or, c'est à ce niveau que les manifestations tumorales et dystrophiques tendent à se grouper ».

Les manifestations cutanées, la phacomatose rétinienne font partie du même processus dystrophique. L'adénome sébacé type Pringle ne correspond pas à une hypertrophie de l'appareil sébacé, mais à des formations à prédominance nævique (ROGER et ALLIEZ).

Sclérose tubéreuse et maladie de Recklinghausen.

La sclérose tubéreuse rentre dans le groupe des dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. A côté d'elles, dans le même groupe, on a décrit la maladie de Recklinghausen, et l'angiomatose de Von Hippel-Lindau. VAN BOGAERT ajoute à ce groupe d'autres dystrophies ectodermiques avec manifestations nerveuses, à savoir : l'idiotie xérodermique, les kératoses palmo-plantaires hérédofamiliales avec symptômes centraux, et les ichthyoses généralisées congénitales avec arriération mentale et épilepsie.

D'après VAN BOGAERT ce rapprochement nosologique est justifié par quatre ordres de faits :

« 1° Les tumeurs de la neurofibromatose, de la sclérose tubéreuse, de l'angiomatose adoptent fréquemment une disposition métamérique et parfois — par exemple dans le cas des nævi pigmentaires et sanguins — une topographie cutanée qui répond à l'innervation sympathique. »

« 2° Les dysplasies ecto et mésodermiques naissent dans les trois maladies le plus volontiers au niveau du territoire d'une haute intrication embryonnaire, se conformant à un principe général connu en tératologie. Nous savons que la différenciation des feuilletts et du tube neural atteint sa plus grande complexité au niveau des renflements céphaliques et caudal. Or c'est à ce niveau que les manifestations tumorales et dystrophiques tendent à se grouper. »

« 3° La participation mésodermique est commune aux trois maladies. Elle varie de l'une à l'autre, variable dans

la neuro-fibromatose, importante dans l'angiomatose, différente d'un cas à l'autre dans la sclérose tubéreuse. L'incidence de ces manifestations conjonctives réalise des types mixtes d'une importance théorique considérable, mais dont on s'est servi à tort pour contester l'individualité clinique des trois états. »

« 4° Ces dysplasies prennent naissance dans une période foetale assez limitée. Celles de la sclérose tubéreuse et de la neurofibromatose répondent à une période située aux environs du 3^e et 4^e mois de la vie intra-utérine ».

Si l'angiomatose est une maladie bien individualisée, les rapports de la sclérose tubéreuse et de la maladie de Recklinghausen ont soulevé des controverses. Les rapports de ces deux dernières maladies ont été surtout étudiés dans ces dernières années. Nous passerons en revue leurs manifestations cliniques en mettant en relief leurs traits communs et leurs symptômes particuliers.

Manifestations cutanées.

La maladie de Recklinghausen se manifeste :

- 1° par des tumeurs des nerfs, disposées le long des filets ou des troncs nerveux formant des nodules isolés ou en chapelets ;
- 2° par des tumeurs cutanées : *nævi molluscum*, de toute variété *molluscum pendulum*, *fibrome molluscum*. Et RECKLINGHAUSEN pensait que ces tumeurs cutanées contenaient des filets nerveux ;
- 3° par des taches pigmentaires : taches café au lait, *mélano-dermie* plus ou moins localisée.

D'un autre côté, les observations de sclérose tubéreuse montrent très fréquemment associées à l'adénome sébacé, des troubles cutanés tels que taches café au lait, *fibrome molluscum*, *molluscum pendulum*, *nævi*, troubles pigmentaires. Il en était ainsi dans les observations de BALZER, LEREDDE et HALLOPEAU, dans le cas initial de BOURNEVILLE,

de BIELCHOWSKY et GALLUS, de SCHUSTER, de KAUFFMANN et FISCHER, de SAPHIER et KIENDL, de PAYENNEVILLE, etc...

Doit-on admettre avec MIQUEL « l'équivalence des fibromes, taches næviques, etc., constatés presque universellement chez les sujets atteints d'adénome sébacé avec les éléments de la neuro-fibromatose périphérique », ou élargir le cadre des manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse et inclure à côté des adénomes sébacés, éléments majeurs, les tumeurs fibreuses et cutanées, les taches café au lait, voire même les nævi vasculaires, l'ensemble réalisant une maladie de Pringle comme le proposent CRITCHLEY et EARL qui se demandent si « l'affection de Pringle est caractérisée seulement par les adénomes rouges du massif facial ou également par une série de formations cutanées de la face et du corps qui peuvent apparaître en dehors de la maladie de Recklinghausen. Il serait dans ce dernier cas plus justifié de parler d'une *maladie de Pringle* que de seuls adénomes ».

Du point de vue cutané, deux éléments paraissent cependant individualiser les deux maladies. L'adénome sébacé symétrique de la face dans la sclérose tubéreuse, le neurofibrome dans la maladie de Recklinghausen, les autres troubles cutanés n'étant peut-être qu'un fond symptomatique commun aux deux affections.

Manifestations neurologiques.

Dans les deux maladies, des troubles mentaux et l'épilepsie ont été signalés. Classiquement, la sclérose tubéreuse donnerait des tumeurs centrales, la maladie de Recklinghausen des tumeurs périphériques. Mais des travaux récents ont insisté sur l'existence, en dehors des nerfs périphériques, des tumeurs des nerfs craniens, rachidiens et sympathiques. Plus rarement, on a pu constater des tumeurs intra-cérébrales ou intra-médullaires constituant les formes centrales de la maladie de Recklinghausen. Il faut constater avec MIQUEL que « dans la neurofibromatose, on n'a pas observé jusqu'à présent les nodules corti-

caux ou épendymo-ventriculaires qui se rencontrent dans la maladie de Bourneville, et qu'inversement, celle-ci ne s'accompagne pas des tumeurs des méninges ou des nerfs comme on en voit si fréquemment dans la maladie de Recklinghausen ».

Les rapports du neurinome central avec la sclérose tubéreuse et la maladie de Recklinghausen soulèvent à nouveau le problème. D'après GLOBUS, l'association du neurinome vrai à la sclérose tubéreuse n'est pas seulement un fait de hasard. « J'ai des raisons de croire que si on étudiait plus attentivement certaines tumeurs gliales dont on fait fréquemment le diagnostic anatomique à l'aide de quelques coupes habituelles, elles montreraient plus d'une fois, en quelques points, la reproduction structurale du neurinome. Certaines d'entre elles pourraient peut-être mettre en évidence dans les portions apparemment non atteintes du cerveau, des malformations histologiques du même caractère que celles que l'on observe dans la sclérose tubéreuse. »

En effet, dans le système nerveux central, GLOBUS a pu trouver une association de sclérose tubéreuse et de neurinome, d'une part en foyers distincts, d'autre part au sein d'une même tumeur. Pareille association est très suggestive, les deux dysplasies neuro-ectodermiques n'ayant peut-être entre elles aucune parenté mais n'étant que les reflets distincts d'une même malfaçon congénitale. D'ailleurs le problème se trouve élargi par l'association de gliomes et spongioblastomes aux nodules de sclérose tubéreuse, et il est tentant maintenant que l'on admet la nature neurogliomateuse de la maladie de Recklinghausen, de voir dans ces gliomes de la maladie de Bourneville une sorte de chaînon entre la sclérose tubéreuse et la neurogliomatose de Recklinghausen. Mais il n'en reste pas moins que si l'on voit des tumeurs fibreuses et des taches café au lait dans les deux affections, des neurinomes et des gliomes associés à la sclérose tubéreuse, on n'a jamais rencontré de neurofibromes périphériques au cours de la sclérose tubéreuse, mis à part le cas de URBACH et WIEDMANN.

Le seul cas d'association formelle des deux maladies que nous avons relevé est celui de URBACH et WEIDMANN qui a été rapporté dans la thèse de MIQUEL. Il s'agit d'une famille dont le père présentait une maladie de Pringle et quatre de ses enfants étaient atteints également de sclérose tubéreuse. *Une des filles, âgée de 10 ans, avait un adénome sébacé de la face associé « à plusieurs plaques blanc-jaunâtre, vitiligineuse, de consistance élastique et une tumeur large comme une paume de main, située dans la région de la fosse iliaque droite, ayant une consistance pâteuse et paraissant adhérer aux plans sous-jacents. Cette tumeur était histologiquement un neurinome.* Il s'agissait donc d'une association d'une maladie de Pringle et d'une maladie de Recklinghausen chez la même malade.

Les cas d'association d'adénomes sébacés avec des tumeurs fibreuses, des taches café au lait sont beaucoup plus nombreux. MIQUEL et ZIMMER signalent les cas de WOLFF et MULZER, HINTZ, OPPENHEIM, PAYENNEVILLE, SAPHIER et KIENDL, YAKOWLEW et GUTHRIE, mais il ne semble pas qu'on ait exigé la signature histologique neurofibromateuse de ces tumeurs cutanées.

HINTZ insistait déjà en 1911 sur les liens des deux affections. Cet auteur dans son cas, considérait les nombreuses taches pigmentaires et nodules disséminés, les fibromes de la région cervicale et la cyphoscoliose comme les symptômes de la maladie de Recklinghausen.

Très suggestive est l'observation de BABONNEIX, BRISSOT, MISSET et DELSUC dont nous avons déjà parlé aux formes familiales et qui est publiée *in extenso* dans la thèse de MIQUEL. Il s'agit d'un enfant de 6 ans qui présente un adénome sébacé de la face et de petites tumeurs fibreuses sur toute l'extrémité céphalique. Le retard mental était considérable. On signale également des crises toniques musculaires généralisées avec perte de connaissance qui doivent être rattachées à l'épilepsie. La radiographie montra des taches plus ou moins profondes, « qui paraissent traduire la présence de nodosités assez denses ». Les auteurs de cette observation apportent à l'appui de cette association

des deux maladies des examens histologiques des tumeurs de la face. La tumeur s'est montrée constituée à l'examen par un tissu fibreux particulièrement abondant avec un corps muqueux de Malpighi normal. Mais surtout la biopsie faite au niveau de l'adénome sébacé a montré, par la technique de Bielchowsky, *« outre l'existence de formations adénomateuses sébacées typiques et de follicules pileux, de nombreux fascicules formés de fibres nerveuses caractéristiques. Ces fascicules se composent de fibres élémentaires sectionnées d'une manière variable. Ces fibres sont revêtues d'une mince membrane : la gaine de Schwann. Certaines sont pourvues d'une enveloppe myélinique ; pour d'autres, cette gaine semble réduite à son minimum, ainsi qu'il en est pour les fibres sympathiques. Le nombre de ces faisceaux nerveux indique que certains d'entre eux, pour le moins, sont le résultat d'une néoformation, mais aucune de ces fibres ne présente de caractères anormaux. »* (MIQUEL in thèse, p. 107). Le résultat de cette biopsie est important car, c'est la première fois, semble-t-il, que des faisceaux nerveux ont été rencontrés au niveau des éléments constituant l'adénome sébacé. Il importera de toujours apporter la preuve biopsique de la nature neurofibromateuse de bien des éléments cutanés présentant cliniquement les caractères de la maladie de Recklinghausen.

CRITCHLEY et EARL pensent qu'on a peut-être exagéré l'affinité et les analogies des deux neuroectodermoses. MOSBACHER — cité par ZIMMER — déclare n'avoir pu trouver ni dans ses cas personnels de sclérose tubéreuse, ni dans ceux de WEYGANDT (où les lésions cutanées étaient très marquées), ni même dans la littérature, les lésions cutanées typiques de la neurofibromatose.

URBACH et WIEDMANN admettent le lien pathogénique mais aussi une distinction dans les tissus électivement lésés par chacune des deux affections.

CAROL et VAN HEUSDEN se refusent à admettre comme probantes les observations qui admettent la coexistence des deux maladies. Comparant 6 cas de chaque groupe, ils mettent en valeur — comme nous le voyons dans le tableau

ci-après — les caractères cliniques qui permettent habituellement de les séparer.

BOURNEVILLE-PRINGLE
(6 cas)

3 cas d'épilepsie.
3 cas de débilité mentale.
6 cas d'adénomes sébacés.
5 cas de peau de chagrin.
Pas de tumeurs des troncs nerveux.
Pas d'éléphantiasis.
Tumeurs en forme de molluscum.
Peu de taches pigmentaires.
2 cas de calcifications ventriculaires.
Squelette normal.
Histologie des tumeurs (tissu fibreux collagène).

RECKLINGHAUSEN
(6 cas)

Pas d'épilepsie.
Pas de débilité mentale.
Pas d'adénome sébacé.
Pas de peau de chagrin.
2 cas de tumeurs des troncs nerveux.
4 cas d'éléphantiasis.
Tumeurs cutanées de type variable.
Nombreuses taches pigmentaires.
Radiologie crânienne négative.
3 cas de cyphoscoliose.
Histologie des tumeurs (tissu fibro-neurinomateux).

Selon VAN BOGAERT, « les deux affections systématisées reposent également sur une dysembryoplasie très précoce, mais il n'est pas encore prouvé qu'elles aient toutes deux pour origine la même dysblastomatose ».

Conclusions.

A côté des adénomes sébacés, éléments cutanés majeurs de la maladie de Bourneville, dont l'association à des crises d'épilepsie ou à un déficit mental doit faire penser systématiquement à la sclérose tubéreuse, il existe un certain nombre de manifestations cliniques ou para-cliniques dont la valeur séméiologique est grande.

Parmi celles-ci, *la phacomatose rétinienne de Van der Hoeve, les fibromes péri-unguéaux, les manifestations muqueuses et les calcifications intra-craniennes para ou juxta-ventriculaires* visibles à la radiographie, méritent d'être mises en relief. Nous avons cru utile d'insister sur les aspects de ces diverses données cliniques, de connaissance plus récente et de souligner leur intérêt, à l'occasion d'une observation personnelle étudiée avec notre Maître M. Raymond GARCIN.

Les formes hérédo-familiales de la sclérose tubéreuse, les formes évolutives avec réalisation plus ou moins tardive d'un syndrome d'hypertension intra-cranienne, méritent d'être mises en valeur, tant au point de vue pathogénique que pronostique et thérapeutique.

Les rapports qui unissent la maladie de Bourneville et la maladie de Recklinghausen soulèvent des problèmes maintes fois débattus dans ces dernières années. Les relations entre ces deux types de dysplasie neuro-ectodermique congénitale paraissent assez étroites sur nombre de points.

Vu : le Président de la thèse,
G. GUILLAIN.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRICOSSOF. — Un cas de rhabdomyome multiple du cœur avec sclérose cérébrale. *Revue russe de Médecine*, n° 18, 1908.
- ALMEIDA DIAS, A. — Esclerose tuberosa. *Lisboa med.*, juill. 1937; t. 14, pp. 407-438.
- ALVES GARCIA. — Travail de la clinique neurologique de la Faculté de Minas Geraes 1937. Neurinomas centraes e periphericos.
- AMMERBACHER, W. — Ueber Kleinhirnveränderungen bei tuberoser Sklerose und zentraler Neurofibromatose. *Arch. f. Psychiat.*, 1937, t. 107, pp. 113-141.
- BABONNEIX, L. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Encéphale*, n° 4, avril 1911.
- A propos de la sclérose tubéreuse. *Rev. Neur.*, 1918, nos 7-8.
 - A propos de l'épiloïa. *Archives de Médecine des enfants*, t. XXX, N° 3, 1928.
 - A propos de la communication de MM. Barbé et Delay. *Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 1939, p. 140.
 - Sur la sclérose tubéreuse. *Rev. Neur.*, février 1939.
- BABONNEIX, L., BRISSOT, M., MISSET et DELSUC. — Maladie de Bourneville (sclérose tubéreuse) à caractère familial et congénital avec association de symptômes de neurofibromatose (Maladie de Recklinghausen). *Ann. Méd. psychol.*, juin 1936, t. 94, pp. 102-110.
- BALZER. — Nœvi miliaires télangiectasiques symétriques de la face. *Bull. de la Soc. franç. de Dermato. et Syphilig.*, 1912, p. 82 et p. 117; 1913, p. 568.
- BALZER et GRANDHOMME. — Nouveau cas d'adénomes sébacés de la face. *Arch. de Physiol.*, juill. 1886, n° 5, p. 93. Moulage, n° 1069. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- BALZER et MÉNÉTRIÉR. — Etude sur un cas d'adénomes sébacés

de la face et du cuir chevelu. *Arch. de Physiol.*, septembre 1885, n° 7, p. 564. Moulage, n° 1044. Musée de l'hôpital Saint-Louis.

- BARBÉ et DELAY. — La forme hydrocéphalique de la neurofibromatose de Recklinghausen. *Bull. et Mém. de la Société méd. des Hôpitaux*, 1939, p. 124.
- BARONE, V. G. — Sopra un caso di glioma polimorfo associato a sclerosi tuberosa e a malformazione congenita meningea. *Clin. med. ital.*, sept. 1932, t. 63, pp. 844-850.
- BAU-PRUSSAKOWA, S. — Ueber einen Fall von tuberöser Hirnsklerose mit Netzhautveränderungen und benignem Verlauf. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1933, t. 145, pp. 275-282.
- BAUMANN. — Beitrag zur Kenntnis der Gliome und Neurogliome. Tübingen, 1887. *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, 1888, t. II, p. 500.
- BENDER et PANSE. — *Mschr. Psych.*, 1932, t. 82, p. 253.
- BERG. — Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen. *Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1913, t. 25, p. 229.
- BERKWITZ, N. J. et RIGLER, L. G. — Tuberous sclerosis diagnosed with cerebral pneumography. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, oct. 1935, t. 34, pp. 833-838.
- BESNIER, BROcq et SAQUET. — Adénomes sébacés symétriques de la face. *Pratique dermatologique*, chap. : Adénomes, p. 285.
- BIDEL. — Les adénomes sébacés. *Thèse Paris*, 1901.
- BIELSCHOWSKY. — Ueber tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zu Recklinghausenscher Krankheit. *Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1914, t. 26, p. 139.
- Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. *Ztsch. f. Psych. u. Neur.*, 1924, t. 30, p. 167.
- BIELSCHOWSKY et FREUND. — Ueber Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. *Ztsch. f. Psych. u. Neur.*, 1918, t. 24, p. 20.
- BIELSCHOWSKY et GALLUS. — Ueber tuberöse Sklerose. *Ztsch. f. Psych. u. Neur.*, 1913, 20, 1.
- BIELSCHOWSKY et ROSE. — Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit. *Ztsch. f. Psych. u. Neur.*, 1927, t. 35, p. 42.

- BLOCH et BATES. — Epiloia adenoma sebaceum with epilepsy. *Internat. Clinics*, 1931, t. 3, n° 41, p. 218.
- BLOCH, F. J. et GROVE, B. A. — Tuberous sclerosis with retinal tumor ; report of case. *Arch. Ophth.*, janv. 1938, t. 19, pp. 34-38.
- BOLSI et BENEDETTI. — Un caso a sclerosi tuberosa. *Rassegna. di studi psichiat.*, juill. et août 1930, t. 19, pp. 553-583.
- BORREMANS, DYCKMANS et VAN BOGAERT. — Etudes cliniques, généalogiques et histopathologiques sur les formes hérédo-familiales de la sclérose tubéreuse. *Journ. belge de Neurol. et de Psych.*, oct. 1933, t. 33, pp. 713-746.
- BOURNEVILLE. — Contribution à l'étude de l'idiotie. *Arch. de Neurol.*, 1880, t. I, p. 69.
- Recherches sur l'épilepsie. *Arch. de Neurol.*, 1897, t. 3.
- Idiotie et épilepsie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. *Arch. de Neurol.*, 1900, t. 11, p. 29 ; *Compte rendu de Bicêtre*, 1898, p. 198.
- BOURNEVILLE et BONNAIRE. — Sclérose tubéreuse ou hypertrophique des circonvolutions, idiotie complète. *Le Progrès médical*, 1887, t. 9, p. 1007.
- BOURNEVILLE et BRISSAUD. — Contribution à l'étude de l'idiotie. *Arch. de Neurol.*, 1880, t. I, p. 391.
- BREMER, G. — Ueber tuberöse Hirnsklerose mit bedeutenden Anomalien im Gebiss und im Durchbruch der Zähne. *Acta med. Scandinav*, 1934, t. 84, pp. 90-103.
- BROCQ. — *Dermatologie pratique*, t. II, p. 589.
- BROERS, J. H. — Adénome sébacé et modifications de la peau se produisant avec la sclérose tubéreuse. *Leiden*, 1922, 104 p., in-8°.
- BROUWER, VAN DER HOEVE et MAHONEY. — A fourth type of phacomatose Sturge-Weber Syndrome. *Verhandelingen der koninklyke Academie Van Wetenschappen te Amsterdam. Afdeeling natuurkunde (Turede Sectie)*.
- BRUCKNER. — Tuberöse Sklerose. *Arch. f. Psych. und Nervenheilk.* Bd, XII, p. 3.
- BRUSHFIELD et WYATT. — Epiloia. *Clinical British Journal of Child diseases*, vol. XXIII, année 1926, p. 178.
- BUSCH, N. — Morbus Pringle. Subunguale Fibromatose Papillomatosis cutis et mucosae. Molluscum pendulum. *Dermat. Ztschr.*, sept. 1931, t. 62, pp. 8-14 ; *Berl. Derm. Gessellsch. Sitzung*, 1927, t. 8, p. 11.

- BYCHOWSKI. — Zur Klinik der Sklerosis tuberosa. *Deut. zeit. f. Ner.*, 1931, t. 120, p. 304.
- CAILLIAU. — Les formes anatomiques de la maladie de Recklinghausen. *Ann. d'Anat. path.*, vol. VII, p. 1077.
- CAMPBELL. — Cerebral sclerosis. *Brain*, 1905, t. 28, p. 367.
- CAMPIANI, M. — Tre casi famigliari di morbo di Pringle. *Tumori*, 1923, X, pp. 92-98, 2 pl.
- CAROL, W. L. L. — Adenoma sebaceum (Pringle). *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1923, t. 67, pt 1, pp. 1811-1815, 1 pl.
- Observation sur un adénome sébacé du type Pringle. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1924, t. LXV, pt 2, pp. 2202-2205.
- CAROL, W. L. L. et VAN HEUSDEN, J. C. — Beitrag zur Kenntnis des Morbus Bourneville-Pringle und der Recklinghausenschen Neurofibromatosis. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1937, t. 175, pp. 1-38.
- CESARIS-DEMEL. — Di un caso di rabdomioma multiplo der cuore. *Archivio per la Scienze mediche*, 1895, vol. XIX, n° 6, p. 139.
- CHAMBARD. — Sur un cas d'adénome sébacé de la face et du cuir chevelu. *Annales de Dermat. et de Syphil.*, 1886, p. 437.
- CHARDON et RAVIART. — 21 cas d'idiotie avec autopsie. *Echo médical du Nord*, 17 décembre 1906.
- COMBY. — Epiloia, revue générale. *Arch. Médecine des Enfants*, oct. 1927, n° 10, p. 605.
- COOK, L. C. et MEYER, M. — Unusual size of intraventricular spongioblastoma in case of tuberous sclerosis. *J. Neurol. and Psychopath.*, avril 1935, t. 15, pp. 320-328.
- CORNIL, L. et KISSEL, P. — Macrogenitosomie précoce. Arriération mongoloïde. Adénomes sébacés du visage. *Rev. Neur.*, janvier 1930, t. I, p. 86-88.
- CREUTZFELDT. — Zur Frage der tuberösen Sklerose. *Zentralbl. f. d. ges. Neur. Psych.*, 1932, t. 62, p. 396.
- CRITCHLEY, M. et EARL, C. J. C. — Tuberosc sclerosis and allied conditions. *Brain*, sept. 1932, t. LV, p. 311-346.
- DALSGAARD-NIELSEN. — Sclérose tubéreuse avec un aspect radiologique particulier. *Nord. Med. tidskr.*, 28 sept. 1935, t. 10, pp. 1541-1548.
- DARIER. — *Précis de Dermatologie*. Tumeurs : Adénomes, chapitre XXXIII, p. 967.

- DARIER. — Nœvi vasculaires et verruqueux de la face. *Bull. de la Soc. française de Dermat. et Syph.*, 1890, p. 217.
- DE JONG, R. N. — Tuberous sclerosis : Encephalographic interpretation. *Journ. Pediatrics*, août 1936, t. 9, pp. 203-208.
- DE MONTET. — Recherches sur la sclérose tubéreuse. *Encéphale*, 1908, t. 3, p. 97.
- DESOGUS, V. — Contributo allo studio della sclerosi tuberosa. *Riv. di Patol. nerv.*, 1923, t. 28, pp. 426-437.
- DICKSON, W. E. C. — Certain intracranial tumours ; their variability and multiplicity. *Brit. med. Journ.*, 2 déc. 1933, t. 2, pp. 1016-1018.
- DIVRY et EVRARD. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Journ. belge de Neurol. et Psych.*, oct. 1933, t. 33, pp. 688-696.
- DOBKEVITCH. — *Nouvelle Pratique dermatologique*, chap. : Adénomes.
- DOBROTWORKAJA. — *Russk. Vestn. Dermat.*, 1929, t. 7.
- DOBSON. — A case of epileptic idiocy associated with tuberous sclerosis of the brain. *Lancet*, 1906, t. 2, pp. 1583.
- DONKERSLOOT. — Deux cas de sclérose tubéreuse. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 30 juillet 1927, t. 2, p. 563.
- DUBREUILH. — *Bull. Soc. française de Dermat.*, 19 avril 1923.
- DUWE, G. et VAN BOGAERT, L. — Adénomes sébacés du type Pringle avec fibromatose cutanée dans une famille atteinte de sclérose tubéreuse. *Journal belge de Neurologie et de Psych.*, nov. 1933, t. 33, pp. 749-775.
- ECCARD. — Sur les adénomes sébacés et la sclérose tubéreuse. *Allgem. Zeitschrift. für Psych.*, Bd 67, p. 631.
- EDEL, K. — Maladie de Pringle (un cas). *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 30 août 1930, t. 74, pp. 4387-4388.
- EITNER. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1911, p. 158 ; *Wiener Klinische Wschr.*, 1909.
- ENOKOV. — Identity of sebaceous adenoma neurofibromatous and sub-ungueal fibromatosis *Dermat. Wchnschr.*, 1933, t. 97, p. 106.
- FABING, H. — Tuberous sclerosis with epilepsy (epiloia) in identical twins. *Brain*, oct. 1934, t. 57, pp. 227-238.
- FALLANDER. — *Arch. für. Dermat.*, 1905, t. 74.
- FARBER. — Congenital rhabdomyoma of the heart. *Amer. Jour. Path.*, 1931, t. 7, p. 105.

- FERIZ. — Ein Beitrag zur Histopathologie der tuberösen Sklerose. *Virchow's. Arch. f. path. Anat.*, 1930, t. 278, p. 690.
- FERRARO, A. et DOOLITTLE, G. J. — Tuberous sclerosis (diffuse neurospongionblastosis). *Psychiatric. quart.*, juill. 1936, t. 10, pp. 365-416.
- FEULARD. — Adénome sébacé et troubles nerveux. *Bull. Soc. Dermat.*, 1895, p. 234.
- FLARER, F. — Contributo clinico ed istologico alla conoscenza dei cosidetti adenomi sebacei (Pringle-Balzer). *Tumori*, 1926, t. 12, pp. 468-492.
- Contributo clinico ed istologico alla conoscenza dei cosiddetti adenomi sebacei (Pringle-Balzer). *Gior. ital. d. dermat. e. sif.* Milano, 1926, t. LXVII, pp. 467-470.
- FOWLER, GARNEGIE et DICKSON. — *Lancet*, 1910, t. 1, p. 1351.
- FRANCIONI, G. — Contributo alla etio-patogenesi della sclerosi tuberosa. *Rassegna di studi psichiat.*, janv.-févr. 1930, t. 19, pp. 48-77.
- FREEMAN, W. — Tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. a Psychiat.*, 1922, t. VII, pp. 614-629.
- FUHS. — *Arch. für. Dermat.*, 1925, 148.
- FURSTNER et STUHLINGER. — Ueber Gliose und Hohlenbildugen der Hirnrinde. *Arch. f. Psych.*, 1886, Bd XVIII.
- GAMPER. — Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Morbus Recklinghausen. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1928, t. 39, p. 39.
- GARCIN R., RENARD G., Mlle S. HUGUET et CARON P. — Sur un cas héréditaire de sclérose tubéreuse de Bourneville. Adénomes sébacés, crises convulsives, phacomatose rétinienne, calcifications intra-crâniennes et tumeurs périunguéales de Koenen. *Revue Neurologique*, t. 71, Janvier 1939, p. 62-68.
- GAVAZENNI. — Un caso di sclerosi tuberosa ipertrofica delle corteccia cerebrale con idiozia. *Arch. de la Soc. med.*, 1912, vol. XXVI, n° 10, p. 165.
- GILL. — Twins suffering from mana. *Journ. Ment. Dis.*, 1883, t. 28, p. 540.
- GLOBUS, J. H. — Sclérose tubéreuse et neurinome central. *Rev. Neur.*, juillet 1933, t. 2, pp. 1-24.
- GLOBUS, J. H. et SELINSKY, H. — Tuberous sclerosis in an infant. *Am. Jour. Dis. Child.*, oct. 1935, t. 14, pp. 325-386.

- GLOBUS, J. H., STRAUSS, J. et SELINSKY, H. — Der Neurospongionblastom, eine primäre Gehirngeschwulst bei disseminierter Neurospongionblastose. *Ztsch. f. d. ges. Neurol.*, 1932, t. 140, pp. 1-29.
- GOTTLIEB, J. S. et LAVINE, G. R. — Tuberos Sclerosis with unusual lesions of bones. *Arch. of Neuro. and Psych.*, févi. 1935, t. 1, pp. 379-388.
- GREIG. — Case of neurineal naevus associated with adenoma sebaceum. *Edinburgh. Med. Journ.*, 1922, t. 28, p. 105.
- GROSS et RAAB. — Adenoma sebaceum Pringle. Recklinghausen disease, occurrence in mother and two daughters. *Arch. of Dermatology and Syphilography*, XXVII, n° 5, mai 1933, p. 879.
- GUILLAIN, G. et LAGRANGE, G. — Phacomatose rétinienne de Van der Hoeve dans un cas de sclérose tubéreuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. Paris*, 3 déc. 1934, t. 50, pp. 1577-1581.
- HALLOPEAU. — Moulage n° 1291. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- HALLOPEAU et LEREDDE. — Sur un cas d'adénome sébacé à forme scléreuse, unité des affections comprises sous les noms d'adénomes sébacés, naevi vasculaires verruqueux. *Bulletin Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 1895, p. 217.
- HARTDEGEN. — Ein Fall von multipler Verhartung des Grosshirns nebst histologisch eigenartigen harter Geschwulsten der Seitenventrikel (Glioma gangliocellulose). *Arch. f. Psych.*, 1880, t. 11, p. 117.
- HEIMKE, K. — Glykogenablagerung im Gehirn bei tuberöser Sklerose. *Virch. Arch. f. path. Anat.*, 1937, t. 300, pp. 130-140.
- HINTZ. — Ein Fall von Naevus Pringle und Neurofibromatosis. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1911, t. 106, p. 277.
- HOLLMANN, W. — Tuberöse Sklerose und Hirntumor. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1936, t. 156, pp. 57-67.
- HOPWOOD, A. T. — Tuberos sclerosis : report of five cases including one case in one of twins. *Ohio State Med. Jour.*, mars 1937, t. 33, pp. 277-282.
- HORNIKER, E. — Klinischer und histologischer Beitrag zur Kenntnis der tuberösen Sklerose. *Ber. ü. d. Versam. d. deutsch. ophth. Gesellsch.*, 1932, t. 49, pp. 357-362.
- HORNIKER, E. et SALOM, G. — Alterazioni oculari nella sclerosi

- tuberosa (Contributo. Clinico ed istopatologico). *Boll. d'Ocul.*, mai 1932, t. 11, pp. 497-539.
- HORNOWSKI et RUDZKI. — Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. *Encéphale*, 10 déc. 1910, p. 435.
- HÜGEL. — Un cas d'adénomes sébacés type Pringle. *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.* Paris, 1921, pp. 50-52.
- JAMESON et HUIE. — Molluscum fibrosum pendulum and adenoma sebaceum. *Brit. Journ. Derm.*, 1906, t. 18, p. 379.
- JERVIS, G. A. — On nature of tuberous sclerosis, clinico-pathologic study of 2 cases of tuberous sclerosis associated with brain tumors. *Proc. Am. A. Ment. Deficiency*, 1936, t. 60, pp. 229-255.
- JONES, S. E. et PRIOR, G. P. U. — Tuberose sclerosis or epiloia : three cases in one family. *Med. Journ. Austral*, 14 mai 1938, t. 1, pp. 857-858.
- JOSEPHY. — Zur Pathologie der tuberösen Sklerose. *Zeitschr. für. d. g. Neuro. und Psych.*, 1921, Bd LXI.
- KATSNELSON et NEKSINA. — Aspects cliniques et anatomo-pathologique des altérations oculaires dans la sclérose tubéreuse du cerveau. *Sovets. Vestnik. Oftal.*, 1936, t. 9, p. 450.
- KAUFFMANN. — *Lehrb. Spez. path. Anat.*, 9^e édition, Berlin, de Gruyter, 1932.
- KAUFFMANN et FISCHER. — In thèse Miquel, Paris, 1936.
- KIKUZAWA, T. et TAKIGAWA, K. — Ein Fall von tuberöser Hirnsklerose. *Okayama-Igakkaizasshi*, juin 1935, t. 47, pp. 1496-1497.
- KIRCH-HERTEL, M. P. — Tuberöse Hirnsklerose mit verschiedenartigen Missbildungen und Geschwülsten. *Centr. f. allg. Path. a. path. Anat.*, Jena, 1923, t. XXXIII, pp. 65-72.
- KIRPICZNIK. — Ein Fall von tuberöser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwulsten. *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 1910, t. 202, p. 358.
- KNUD-KRABBE. — Sclérose tubéreuse et macrogénitosomie. *Encéphale*, 1922, t. 1 et 2, p. 281, 437, 496.
- KÖNEN, J. — Eine familiäre, hereditäre Form von tuberöser Sklerose. *Acta Psychiatr. et Neurol.*, 1932, t. 7, pp. 813-821.
- *Psycho. Neurol. bl.*, 1927, 126.

- *Nederl. T. V. Geneesk.*, 1931, t. 731, p. 75.
- KOLLANTS. — Adénome sébacé de Pringle et fibromatose sous-ungueale comme signe de la neuro-fibromatose de Recklinghausen. *Orvost. Hetilap.*, 80, 1, 23, 1936.
- KÖRNER, E. — Die tuberöse Hirnsklerose. *Münch. med. Wchnschr* 1924, t. LXXI, pp. 745-747.
- KOTHE. — *Arch. für Dermat.*, 1903, t. 68.
- KRABBE, K. H. — Relation entre la sclérose tubéreuse cérébrale, l'hydrocéphalie et la puberté précoce. *Bibliot. f. Laeger Köbenh.*, 1922, CXIV, pp. 1-28.
- KREYEMBERG, G., DELBANCO, E. et HAACK, K. — Beiträge zur Klinik und Variationsbreite der tuberösen Sklerose unter besondreen Berücksichtigung des Adenoma sebaceum. *Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 128, pp. 236-256.
- KRISTJANSEN, A. — Troubles cutanés en tant que symptômes d'une sclérose tubéreuse. *Hospitaltid*, 28 juin 1928, t. 71, pp. 687-693.
- KUCHENMEISTER, E. — Ueber einen Fall von Pringlescher Krankheit mit Veränderungen am Augenhintergrund und an den Schleimhäuten von Blase und Mastdarm. *Dermat. Wschr.*, 13 oct. 1934, t. 99, pp. 1333-1337.
- KUFS. — Ueber den Erbgang der tuberösen Sklerose, zugleich ein Beitrag zur klinischen Diagnostik und Histopathologie dieser Krankheit. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1933, t. 144, pp. 562-582.
- KULKOW, A. E. — Ueber Kombination der Recklinghausenchens Krankheit mit Epilepsie (in Verbindung mit der Frage der neurokutanen Syndrome bei Epileptikern). *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, août 1933, t. 86, pp. 247-254.
- KURTZ, L. — Die bei tuberöser Sklerose vorkommenden Hautveränderungen und ihre pathogenetische Bedeutung. *Dermat. Wehnschr.*, 24 mars 1934, t. 98, pp. 357-365.
- KVEIM, A. — Ueber Adenoma sebaceum (Morbus Pringle), und seinen Platz im neurokutanen Syndrom-tuberöse Gehirnsklerose-und dessen Beziehung zur v. Recklinghausenschen Krankheit. Drei Fälle von tuberöser Sklerose und Morbus Pringle mit röntgelogisch nachweisbaren Veränderungen in Cerebrum und im Knochensystem und Tumorbildungen in Retina. *Acta dermat. venereol.*, oct. 1937, t. 18, pp. 637-683.

LEREDDE. — *Traité des maladies de la peau*, p. 252.

LEY, A. — Sur la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Journal belge de Neurol. et Psych.*, 1931, p. 494.

— La sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales de la maladie de Bourneville. *Journal belge de Neurol. et Psych.*, oct. 1933, t. 33, pp. 679-683.

— Sclérose tubéreuse de Bourneville sans troubles mentaux avec hérédité similaire dans la descendance. *Jour. belge de Neurol. et de Psych.*, oct. 1933, t. 33, pp. 684-687.

LHERMITTE, J., HEUYER et VOGT. — Un cas de sclérose tubéreuse avec spongioblastome paraventriculaire. *Rev. Neur.*, juill. 1935, t. 2, p. 109.

LÓPEZ IBOR, J. — Adenoma sebáceo de Pringle en esclerosis tuberosa. *Actas Dermo-sif.*, oct. 1935, t. 28, pp. 24-31.

LORTAT-JACOB et GASTINEL. — Adénomes sébacés du type Pringle. *Bulletin de la Société française de Dermat. et de Syph.*, mars 1930, n° 3, p. 373.

LOUSTE, CAILLAU et DUCOURTIAUX. — A propos d'un cas familial et héréditaire d'adénomes sébacés symétriques de la face, accompagné de néoformations épithéliales multiples. *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, nov. 1926, t. 33, pp. 630-634.

MC. BROOM et GRAY. — Idiopathic Epilepsy in Identical Twins. *Arch. Psych. and Neur.*, 1934. 31. 824.

MAC DONALD, C. — Rare cause of intracranial calcification : tuberoze sclerosis. *Brit. Jour. Radiol.*, nov. 1935, t. 8, pp. 697-701.

MANCA et SCARZELLA. — La sclérosi tuberosa nel infanzia. *La pediatria del medico pratico*, 1936, vol. XI, n° 7.

MANOUILOFF. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Vratch*, 1901, n° 38, p. 1159.

MARCHAND. — Maladie de Recklinghausen, schwannomes, meningoblastomes, gliomes ponto-cérébelleux, gliomatose centrale. *Société d'Anatomie*, 7 nov. 1929, Paris.

MASSON. — *Annales d'Anatomie pathologique*, Paris, 1926.

MATTIROLO, G. et ZORINI, O. — Note sopra un caso di sclerosi tuberosa del cervello. *Minerva med.*, 1926, t. VI, pp. 289-295.

MAYR, J. K. — Der systematisierte Talgdrüsenncœvus. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1922, t. CXL, pp. 159-170.

- MENDÈS DA COSTA, S. — Maladie de Pringle ; 2 cas. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 8 sept. 1928, t. 2, p. 4468.
- MERKLEN. — Moulage, n° 1384. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- MESSINGER, H. C. et CLARKE, B. E. — Retinal tumors in tuberosus sclerosis ; review of literature and report of case, with special attention, to microscopic structure. *Arch. Ophth.*, juillet 1937, t. 2, pp. 26-32.
- MICHELSON. — Adeno sebaceum neurofibromatosis. *Med. dermat. Soc.*, 7 oct. 1927.
- MIDDLETON, D. S. — Neuro ectodermal dystrophies. *Journ. Roy. Army Med. Corps*, août 1938, t. 71, pp. 97-101.
- MILLIAN. — Moulage, n° 2866. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- MIQUEL. — Manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse. *Thèse Paris*, 1936.
- MITTASCH. — Demonstration makroskopischer und mikroskopischer Präparate von Organveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. *Münch. med. Wschr.*, 1922, t. LXIX, p. 571.
- MOSBACHER. — Beitrag zur Symptomatologie der abortiven Formen von Recklinghausen Krankheit. *Psych. Neur. Woch.*, 1927, t. 29, p. 42.
- Recklinghausensche Krankheit. *Fortschritte der Neurol. und Psych.*, 1931.6.229.
- MURERO, G. — Contributo clinico-istologico sull' adenoma sebaceo del Pringle. *Gior. ital. d. mal. ven. Milano*, 1924, t. LXV, pp. 344-347.
- MYSLIVECEK, Z. — Un cas de sclérose tubéreuse du cerveau. *Rev. v. neurol. a psychiat.*, avril-juin 1929, t. 26, pp. 261-269.
- NAITO, H. — Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der tuberösen Sklerose. *Arch. f. Psychiat.*, 1923-24, LXX, pp. 545-553.
- NICOLETTI, V. — Nevo Pringle, forma frusta di malattia di Pringle. Ulteriore contributo allo studio dei nevi simmetrici mediofaciali. *Gior. ital. di Dermat. e Sif.*, oct. 1931, t. 72, pp. 1278-1293.
- NIEUWENHUIJ. — Zur Kenntniss der tuberösen Gehirnsklerose und der multiplen Neurofibromatosis. *Zeitschr. für der ges. Neurol. und Psych.*, 1914, vol. XXIV.
- NITSCH, M. — Augenhintergrundsbefund bei tuberöse Hirnsklerose. *Zeit. f. Augenheilk.*, mai 1927, t. 62, pp. 73-75.

- NOBL. — Beziehungen des Nœvus Pringle zu den Neurofibromatosis Recklinghausen. *Wien. med. Wschr.*, 1926, p. 914.
- NOWICKI et ORZECZOWSKI. — Tubercular sclerosis and Recklinghausen's disease as a nosological unit from the new point of pathological anatomy. *Neurol. polska Warszawa*, 1911-1912, p. 548.
- Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sklerosis tuberosa. *Ztsch. f. d. ges. Neurol. und Psych. Berlin u. Leipzig*, XI, 1912.
- O'FLYNN, E. et MACKAY, H. M. M. — Tuberosc sclerosis with rhabdomyomata in heart : pathological specimens. *Proc. Roy. Soc. Med.*, juillet 1937, t. 31, pp. 1063-1068.
- OPPENHEIM. — *Arch. fur Dermat.*, 1.125.1920.
- ORLOFF. — *Psychiatrie contemp.*, juin 1913.
- OTTONELLO, P. — Sclerosi cerebrale emisferica da progressa meningoencefalite associata a blastomi viscerali multipli. *Rassegna di studi psichiatr.*, juillet-août 1932, t. 21, pp. 637-650.
- OVERSBOSCH. — Cas de sclérose tubéreuse. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 4 déc. 1926, 12, pp. 2632-2635.
- PACHECO SILVA et DE CASTRO-FILHO. — Un cas de sclérose tubéreuse. *Memorias do hospital de Suquery*, années V-VI, nos 5-6, 1928-1929.
- PAIS, L. — Malattia del Pringle : contributo clinico ed istologico alla conoscenza del polimorfismo dei cosiddetti adenomi sebacei simmetrici della faccia. *Tumori*, 1927, t. 13, pp. 273-306.
- PASINI. — Sul così detto adenoma sebaceo di Pringle. Nevo fibromatoso-angiectasico simmetrico del volto. *Giorn. ital. della malattie veneree e della pelle*, 1909, fasc. 3.
- PASQUALINI, R. — Contributo alla ista patologia cerebrale della sclerosi tuberosa. *Gior. di psichiatr. e di neuropat.*, 1933, t. 61, pp. 33-43.
- PAUTRIER, L. M., RØEDERER, J. et LEVY, G. — Adénomes sébacés du type Pringle. *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, mai 1927, t. 34, p. 253.
- PAYENNEVILLE. — Deux cas d'adénomes sébacés symétriques de la face coexistants avec une maladie de Recklinghaus-

- sen. *Bulletin de la Société française de Dermatol. et Syphil.*, 1925, t. 92, p. 32.
- PELAGATTI. — *Annales de Dermatol. et Syphi.*, 1904, p. 983.
- PELLIZI. — Studi clinici ed anatomo patologici sull' idioza. *Ann. di Freniatria*, 1900-1901.
- PENNACHIETTI, M. — Sclerosi tuberosa e glioma. Studio anatomo-patologico. *Cervello*, 15 mai 1936, t. 15, pp. 121-136.
- PERIN. — Nœvi glandulaires. *Nouvelle Pratique dermatologique*. Paris.
- PETERSEN, S. — Cas de sclérose tubéreuse associée à la maladie de Pringle, maladie de Recklinghausen et symptômes mentaux. *Hospitalstid*, 20 août 1935, t. 78, pp. 883.
- PHILIPPE et HUDOVERNIG. — *Rev. Neur.*, 1900, p. 356.
- POLLAK, E. — Kongenitale multiple Herdsklerose des Centralnervensystems. *Arch. für Psych.*, XII.
- Uber tuberöse Hirnsklerose. *Arb. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien. Univ.*, 1922, t. 24, pp. 93-184.
- POLLAND. — *Dermat. Ztschr.*, 1916, t. 23.
- POZZI. — Sur un cas de cirrhose atrophique granuleuse disséminée des circonvolutions cérébrales. *Encéphale*, 1883, p. 210.
- PRINGLE. — A case of congenital adenoma sebaceum. *British Jour. of Dermatology*, 1890.
- PURTSCHER, E. et WENDLBERGER, J. — Follikelnaevus am Oberlid bei der Bournville-Pringleschen Krankheit. *Arch. f. Ophth.*, 1938, t. 138, pp. 388-393.
- Ralph DRAKE. — A case of tuberous sclerosis with unusual clinical findings. *Arch. of Neurol. and Phsychi.*, 1935, t. II, p. 681.
- RASO. — Rabbdomioma del cuore e sclerosi tuberosa. Contributo allo studio delle neuroblastodermosi (facomatosi). *Cervello*, 15 janv. 1938, t. 17, pp. 27-50.
- REITMANN. — *Arch. für Dermat.*, 1907, t. 83.
- RIHOVA, V. — Adénome sébacé associé à une sclérose tubéreuse. *Ceska dermat.*, 1935, t. 15, pp. 201-206.
- RINTELEN, J. — Frindusveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. *Ztschr. f. Augenh.*, déc. 1935, t. 88, pp. 15-19.
- RIVA, S. — Contributo allo studio del cosiddetto adenoma sebaceo tipo Pringle. *Tumori*, 1922, 23, IX, pp. 181, 197, 2 pl.

- ROGER, H. et ALLIEZ, J. — Les neuro ectodermomes : neurogliomatose de Recklinghausen périphérique et centrale ; sclérose tubéreuse de Bourneville avec adénomes sébacés de la face ; angiomatose cérébro-rétinienne de Lindau. *Presse méd.*, 28 déc. 1935, t. 43, pp. 2113-2117.
- ROGER, H. et MATTEI, C. — A propos d'un cas d'adénomes sébacés de la face avec épilepsie et syndrome d'hypertension intracrânienne : Contribution à l'étude des neuro-ectodermomes. *Bull. et Mém. Soc. méd. d'Hôp. de Paris*, 1923, 3 s., t. XLVII, pp. 1135-1138.
- ROUSSY, LHERMITTE et OBERLING. — La névroglie et ses réactions pathologiques. *Rev. Neur.*, I, 1930.
- SAALFELD. — *Berl. Derm. gesellsch. Sitzung*, 30 oct. 1926.
- SACHS. — *Journal of neurology and mental diseases*, 1892, t. 18, p. 603.
- SAILER. — *Journal of neurol. and mental diseases*, 1898, p. 402.
- SALOM, G. — Contributo allo studio sulla familiarita della sclerosi tuberosa. *Rassegna di studi psichiat.*, sept.-oct. 1932, t. 21, pp. 945-960.
- SAPHIER et KIENDL. — A combination of adenoma sebaceum neurofibromatosis cutis and syringocysto-adenoma. *Urol. and cut. Review*, 1921, p. 271.
- SAVAGE. — Twins suffering from similar attacks of melancolia. *Jour. Ment. Dis.*, 1883, t. 28, p. 539.
- SCARPATETTI. — *Arch. f. Psych.*, 1898, t. XXX, p. 537-547.
- SCHEINKER, J. — Beitrag zur Frage der diffusen Sklerose (Diffuse Glioblastose des Zentralnervensystems). *Dtsch. Ztsch. f. Nervenhlk.*, 1936, t. 139, pp. 253-264.
- SCHELTEMA, M. N. — Cas de sclérose tubéreuse. *Geneesk. Gids.*, 30 déc. 1927, t. 5, p. 1205.
- SCHERLOCK. — The feeble mind. New-York. Macmillan, 1911, p. 235.
- SCHOB, F. — Beitrag zur Kenntnis der Netzhauttumoren bei tuberöser Sklerose. *Ztsch. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1925, t. 95, pp. 731-740.
- SCHUSTER. — Beitrag zur Klinik der tuberösen Sklerose. *Zeit. f. Nervenheilk.*, 1914, t. 50.
- Die Beziehungen der sog. tuberöse Sklerose des Gehirns zur Dermatologie. *Dermat. Wochenschr.*, 1913, t. 57, p. 1475.

- SCHWARTZ, H. et ABRAMSON, H. — Neurocutaneous syndromes in childhood. *Jour. Pediat.*, oct. 1933, t. 3, pp. 586-607.
- SELISKY, A. B. — Problème concernant les nævi sébacés. *Venerol. i. Dermat.*, juin 1929, t. 6, pp. 22-25.
- Histologie du nævus de Pringle. *Venerol. i. Dermat.*, mars 1930, t. 7, pp. 37-41.
- SILVA, F. — Nevos adenomatosos de Pringle (morbus Bourneville-Pringle). *Bahia med.*, sept. 1937, t. 8, pp. 175-180.
- SIMON. — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1883, p. 555 ; 1884, p. 1 et 160.
- SKEER, J. — Adenoma sebaceum (Pringle), von Recklinghausen's disease, subungual fibromatosis associated with epilepsy or tuberous sclerosis-symptom complex. *Urol. a. cutan. Rev.*, févr. 1938, t. 42, pp. 110-114.
- SORGER et WENDLBERGER, J. — Beitrag zur Klinik der tuberösen Sklerose. *Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1935, t. 153, pp. 798-806.
- SOUQUES, ALAJOUANINE et MATHIEU. — Epilepsie et malformations congénitales de la peau. *Rev. Neur.*, 1921, t. 37, p. 1127.
- STENBÜS. — Zur Kenntnis der Rhabdomyome des Herzens und ihrer Beziehungen zur tuberösen Gehirnsklerose. *Virchow's Arch.*, 1923, t. 243, p. 33.
- STEVENSON, L. D. et Mc. GOWAN, L. E. — Case of tuberous sclerosis involving chiefly cerebellum and stimulating expanding lesion of quadrigeminal plate. *Tr. Am. Neurol. Ass.*, 1937, t. 63, pp. 26-31.
- STEWART, H. L. et BAUER, E. L. — Tuberous sclerosis. *Arch. Path.*, déc. 1932, t. 14, pp. 799-809.
- STEWART, R. M. — Atypical form of tuberous sclerosis ; report of case. *Brit. Med. Jour.*, 13 juillet 1935, t. 2, p. 60.
- STORCHHEIM, F. et TAUBE, E. L. — Fundus findings in tuberous sclerosis. *Am. Jour. Ophth.*, juin 1936, t. 19, pp. 508-509.
- TAVERNARI, A. — Sclerosi tuberosa encefalomidollare e fibrosi viscerali multiple. *Gior. di. psichiat. e di neuro-pat.*, 1937, t. 65, pp. 400-417.
- TAYLOR et BARENDT. — Three cases of sebaceous adenoma in the same family. *Brit. Jour. of Dermat.*, déc. 1893, p. 360
- TEDESCHI, C. — Sclerosi tuberosa cerebro-spinale con cirrosi

epatica. *Riv. sper. di freniat.*, 31 déc. 1932, t. 56, pp. 699-731.

THIBAL. — Les adénomes sébacés. *Thèse Paris*, 1888, n° 354.

THIBIERGE, G. et RABUT, R. — Adénomes sébacés symétriques de la face. *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.* Paris, 1921, t. 38, p. 395.

TOURAINÉ, A. et SCÉMAMA. — Adénomes sébacés symétriques et sclérose tubéreuse. *Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, juin 1936, t. 43, pp. 1276-1280.

UGOLOTTI. — Sclerosi cerebrale tuberosa associate a speciali alterazioni di altri organi. *Rev. di pato. nerv. e mentale*, 1904, n° 8, p. 361.

URBACH, E. et WIEDMANN, A. — Morbus Pringle und Morbus Recklinghausen. Ihre Beziehungen zueinander. *Arch. fur Dermat. und Syphilis*, sept. 1929, t. CLVIII, H. 2, p. 334-343.

URECHIA et ELEKES. — Epilepsie avec crise d'amaurose produite par une sclérose tubéreuse abortive du lobe occipital. *Art. médical*, n° 8, 31 août 1924.

VAN BOGAERT, L. — Sclérose tubéreuse et spongioblastome multiforme. *Jour. belge de Neurol. et Psych.*, déc. 1933, t. 33, pp. 802-808.

— Dysplasies neuro-ectodermiques congénitales. *Rev. Neur.*, mars 1935, t. 63, pp. 353-398.

VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE, F. S. et LANDSTEINER, K. — Une forme familiale de la sclérose tubéreuse. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1922, t. LXVI, pt. 2, pp. 248-258.

VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE, F. S. — Recherches cliniques et histologiques sur une forme familiale de sclérose tubéreuse. *Journ. belge de Neuro. et de Psych.*, oct. 1933, t. 33, pp. 697-712.

VAN GEHUCHTEN, P. — La neurofibromatose du système nerveux central. *Bull. Acad. Royale de Médecine de Belgique*, 26 février 1938.

VAN DER HËVE, J. — Doyne memorial lecture : eye symptoms in phakomatoses. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom*, 1932, t. 52, pp. 380-401.

— *Bulletin de la Société d'Opht. de Paris*, mai 1925, n° 4 bis, p. 211.

— *Jour. belge de Neuro. et de Psych.*, nov. 1933, t. 33, pp. 752-762.

- VEROCAY. — Zur Kenntnis der Neurofibrome. *Beitr. z. Path. Anat.*, vol. XLVIII, p. 11.
- VIDAL. — Moulage, n° 1165. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- Moulage, n° 1170. Musée de l'hôpital Saint-Louis.
- VISINTINI, F. — Studio istopatologico di un caso di glioma polimorfo associato a sclerosi tuberosa (Forma abortiva di Jakob). *Riv. di pat. nerv.*, sept.-oct. 1934, t. 44, pp. 282-295.
- VOGT, A. — Zur Pathologie und pathologischer Anatomie der verschiedenen idiotischen Formen (tuberöse Sklerose). *Monat. f. Psych. u. Neu.*, 1908, 24, 106.
- Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. *Z. jugend. Schwachsinn*, 1908.
- La sclérose tubéreuse hypertrophique. *Arch. f. Kind.*, 1909, p. 369.
- Seltener Maulbeertumor der Retina bei tuberöser Hirnsklerose, 9 Jahre verfolgt. *Ztschr. f. Augenheilk.*, août 1934, t. 84, p. 18.
- VON HERRENSCHWAND. — Ueber Augenhintergrundveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 1929, t. 83, p. 732.
- VON MEDUNA. — Tuberöse Sklerose und Gliom. *Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 129, p. 679.
- DE VRIES, W. M. — Sclérose tubéreuse. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1923, t. 67, pt. 1, pp. 1815-1818.
- WALSH, M. N., KOCH, F. L. P. et BRUNSTING, H. A. — Syndrome of tuberous sclerosis, retinal tumors and adenoma sebaceum : report of case. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 9 mars 1938, t. 13, pp. 155-160.
- WILSON et WOLFSOHN. — Organic nervous disease in identical twins. *Arch. of Neuro. and Psych.*, 1929, t. 21, p. 477.
- WOLBACH. — Congenital rhabdomyoma of the heart. *Jour. med. Res.*, 1907, t. 16, p. 1145.
- YAKOLEV and GUTHRIE. — Congenital ectodermoses in epileptic patients. *Archiv. Neur. and Psych.*, 1931, t. 26, p. 1145.
- YAMAMOTO, T. — Ein Beitrag zur Erforschung bei tuberöser Hirnsklerose. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi (Abst.-Sect.)*, mars 1934, t. 27, pp. 23-27.
- YANGER. — *Journal of the Americ. Med. Assoc.*, 17 oct. 1914, p. 1348.

YO-KOYAMA. — Cas d'autopsie d'une sclérose tubéreuse du cerveau. *Tr. Soc. path. jap.*, 1936, t. 26, pp. 556-560.

ZAPPERT. — Adenoma sebaceum Pringle. *Wien. med. Wchnschr.*, 1926, LXXVI, p. 1019.

ZIMMER. — La diathèse néoplasique dans le système nerveux. La neuro-fibromatose ; ses formes héréditaires et familiales. *Monographies sur les tumeurs. Lab. du prof. Peyron. Inst. Pasteur*, 1936.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Introduction</i>	9
<i>Observation de MM. Raymond Garcin, G. Renard, M^{lle} Huguet et P. Caron</i>	10
<i>Historique</i>	15
<i>Manifestations cutanées</i>	21
Adénome sébacé symétrique de la face.....	21
Manifestations cutanées associées.....	27
Tumeurs péri-unguéales ou tumeurs de Koenen.....	29
Manifestations muqueuses.....	34
Troubles des phanères.....	35
<i>Manifestations nerveuses de la sclérose tubéreuse</i>	36
<i>Phacomatose rétinienne</i>	42
<i>Calcifications intra-craniennes. Radiographie et encéphalographie</i> ...	54
<i>Manifestations viscérales</i>	62
<i>Formes évolutives</i>	66
1 ^o Formes avec gliome.....	67
2 ^o Formes avec spongioblastome.....	71
3 ^o Formes avec neurinome.....	79
4 ^o Formes avec hypertension intra-cranienne sans vérification anatomique.....	83
5 ^o Formes associées à un dysfonctionnement endocrinien.....	86
6 ^o Formes associées à d'autres troubles endocriniens.....	89
<i>Formes hérédo-familiales</i>	90
<i>Anatomo-pathologie et pathogénie</i>	108
<i>Sclérose tubéreuse et maladie de Recklinghausen</i>	114
<i>Conclusions</i>	121
<i>Bibliographie</i>	122